

Université de Sherbrooke

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) pour réduire la douleur lors des relations sexuelles chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée

Par
Annie Morin, M.Sc.
Programmes de sciences cliniques

Thèse présentée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé
en vue de l'obtention du grade de *philosophiae doctor* (Ph.D.) en sciences cliniques

Sherbrooke, Québec, Canada
Novembre 2017

Membres du jury d'évaluation

| | |
|----------------------------------|--|
| Pre Mélanie Morin, pht, Ph.D. | Directrice de recherche, École de réadaptation |
| Pr Guillaume Léonard, pht, Ph.D. | Directeur de recherche, École de réadaptation |
| Pr Serge Marchand, Ph.D. | Président du jury, Département de chirurgie |
| Pr Julien Voisin, Ph.D. | Évaluateur externe, Université Laval |
| Pr Pierre Rainville, Ph.D. | Évaluateur externe, Université de Montréal |

© Annie Morin, 2017

RÉSUMÉ

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) pour réduire la douleur lors des relations sexuelles chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée

Par

Annie Morin

Programmes de sciences cliniques

Thèse présentée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de *philosophiae doctor* (Ph.D.) en sciences cliniques, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Introduction: Malgré les traitements actuellement offerts aux femmes atteintes de vestibulodynie provoquée (VP), une forte proportion d'entre elles y sont réfractaires. Ceci s'explique probablement par le fait que la physiopathologie de la VP ne se limite pas au niveau vulvaire, mais implique également une altération du système nerveux central. Une étude de cas a rapporté l'efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) pour traiter les douleurs vulvaires. Cependant, aucun essai clinique randomisé n'a confirmé cette observation.

Objectif principal: Comparer l'efficacité de la tDCS réelle à la tDCS simulée pour réduire la douleur pendant les relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP.

Objectif secondaire: Explorer les facteurs prédictifs de succès thérapeutique chez les femmes atteintes de VP ayant reçu un traitement de tDCS.

Méthode: Quarante femmes atteintes de VP ont été randomisées à l'un des deux groupes de traitement à l'étude (n=20/groupe), soit 10 séances de tDCS réelle (2mA) ou simulée (application anodique au niveau du cortex moteur primaire). Les évaluations ont été réalisées pré-traitement (T₀), deux semaines (T₁) et trois mois post-traitement (T₂). La mesure d'effet primaire était l'intensité de la douleur lors des relations sexuelles, évaluée sur une échelle numérique à 11 niveaux. Les mesures d'effets secondaires ciblaient la fonction sexuelle et la détresse psychologique.

Résultats: Aucune différence significative n'a été observée entre la tDCS réelle et simulée quant à la réduction de la douleur lors des relations sexuelles à T₁ (p=0,84) et à T₂ (p=0,09). Comparée au traitement placebo, la tDCS réelle n'a pas significativement amélioré la détresse sexuelle à T₁ (p=0,26) et à T₂ (p=0,19). Des analyses exploratoires ont toutefois montré que les femmes ayant une humeur dépressive plus marquée et moins de pensées génitales incompatibles avec la pénétration vaginales avant les traitements étaient associées avec une meilleure réponse au traitement de tDCS.

Conclusion: La tDCS réelle ne semble pas être plus efficace que le placebo pour réduire la douleur lors des relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP. Or l'identification de prédicteurs de succès thérapeutique indique que certaines femmes pourraient bénéficier davantage de la tDCS que d'autres.

Mots clés: Vestibulodynie, stimulation transcrânienne par courant direct, fonction sexuelle, douleur chronique, détresse psychologique, mécanisme de modulation de la douleur, dyspareunie, prédicteurs de succès thérapeutique.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-------------|
| RÉSUMÉ | II |
| TABLE DES MATIÈRES..... | III |
| LISTE DES TABLEAUX..... | VI |
| LISTE DES FIGURES | VII |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | VIII |
| REMERCIEMENTS | XI |
| AVANT-PROPOS..... | XII |
| CHAPITRE I – MISE EN CONTEXTE..... | 15 |
| 1.1. INTRODUCTION | 15 |
| 1.2. PROBLÉMATIQUE..... | 16 |
| CHAPITRE II – RECENSION DES ÉCRITS..... | 19 |
| 2.1. PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR..... | 19 |
| 2.1.1. <i>Nociception</i> | 19 |
| 2.1.2. <i>Mécanismes endogènes de modulation de la douleur</i> | 22 |
| 2.2. VESTIBULODYNIE PROVOQUÉE | 28 |
| 2.2.1. <i>Définition et diagnostic de la vestibulodynie provoquée</i> | 28 |
| 2.2.2. <i>Physiopathologie de la vestibulodynie provoquée</i> | 30 |
| 2.4. APPROCHES THÉRAPEUTIQUES | 34 |
| 2.4.1. <i>Approches pharmacologiques</i> | 35 |
| Préparations topiques | 35 |
| Médicaments systémiques | 37 |
| Injections..... | 40 |
| 2.4.2. <i>Approche chirurgicale</i> | 41 |
| 2.4.3. <i>Approches psychologiques</i> | 45 |
| Thérapie cognitivo-comportementale | 45 |
| 2.4.4. <i>Rétroaction biologique</i> | 46 |
| 2.4.5. <i>Physiothérapie</i> | 48 |
| 2.4.5. <i>Approches électrothérapeutiques</i> | 49 |

| | |
|--|------------|
| TENS conventionnel | 49 |
| Neurostimulation sacrée | 50 |
| Stimulation transcrânienne par courant direct | 51 |
| 2.5. STIMULATION TRANSCRÂNIENNE PAR COURANT DIRECT | 53 |
| 2.5.1. <i>Mécanisme d'action</i> | 54 |
| 2.5.2. <i>Applications</i> | 56 |
| 2.5.3 <i>Efficacité clinique</i> | 57 |
| Traitement de la douleur..... | 57 |
| CHAPITRE III – OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES | 62 |
| 3.1. OBJECTIFS | 62 |
| 3.2. HYPOTHÈSES | 62 |
| CHAPITRE IV – EFFICACITÉ DE LA STIMULATION TRANSCRÂNIENNE PAR COURANT DIRECT (TDCS) CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DE VESTIBULODYNIE PROVOQUÉE : PROTOCOLE DE RECHERCHE D'UN ESSAI CLINIQUE RANDOMISÉ..... | 64 |
| CHAPITRE V – EFFICACITÉ DE LA STIMULATION TRANSCRÂNIENNE PAR COURANT DIRECT CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DE VESTIBULODYNIE PROVOQUÉE..... | 90 |
| CHAPITRE VI – PRÉDICTEURS DE SUCCÈS THÉRAPEUTIQUES CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DE VESTIBULODYNIE PROVOQUÉE AYANT REÇU UN TRAITEMENT DE STIMULATION TRANSCRÂNIENNE PAR COURANT DIRECT | 117 |
| CHAPITRE VII – DISCUSSION..... | 148 |
| 7.1. EFFETS DE LA TDCS | 150 |
| 7.1.1. <i>Efficacité analgésique de la tDCS</i> | 150 |
| 7.1.2. <i>Effet de la tDCS sur la sensibilité à la douleur et les mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur</i> | 155 |
| 7.1.3. <i>Effet de la tDCS sur les variables psychosexuelles</i> | 158 |
| 7.1.4. <i>Analgésie potentielle d'un traitement placebo</i> | 161 |
| 7.2. PRÉDICTEURS DE SUCCÈS THÉRAPEUTIQUE..... | 163 |
| 7.2.1. <i>Système limbique et tDCS</i> | 166 |

| | |
|---|------------|
| 7.3. POTENTIALISATION DES EFFETS DE LA TDCS | 169 |
| 7.3.1. <i>Combinaison de la tDCS à l'exercice physique</i> | 169 |
| 7.3.2. <i>Combinaison de la tDCS et de thérapies pharmacologiques</i> | 171 |
| 7.5. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE | 173 |
| 7.5.1. <i>Forces</i> | 173 |
| 7.5.2. <i>Limites</i> | 174 |
| 7.6. RETOMBÉES DE L'ÉTUDE | 175 |
| 7.6.1. <i>Retombées scientifiques</i> | 175 |
| 7.6.2. <i>Retombées cliniques</i> | 176 |
| CHAPITRE VIII – CONCLUSION | 177 |
| RÉFÉRENCES | 178 |
| ANNEXE A | 207 |
| ANNEXE B | 216 |
| ANNEXE C | 230 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|-----|
| Tableau 1. 2015 Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia..... | 16 |
| Tableau 2. Valeurs utilisées pour le calcul de puissance statistique <i>a posteriori</i> | 153 |
| Tableau 3. Sensibilité thermique et activation des CPM en fonction du groupe de traitement à l'étude..... | 156 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1. Voies de la douleur..... | 21 |
| Figure 2. Régions corticales de la douleur..... | 22 |
| Figure 3. Structures cérébrales et douleur | 23 |
| Figure 4. Théorie du portillon..... | 24 |
| Figure 5. Vestibule de la vulve et test du coton-tige | 29 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| <u>Abréviation</u> | <u>Définition</u> |
|---------------------------|--|
| AVC | Accident vasculaire cérébral |
| CCA | Cortex cingulé antérieur |
| CI | Cortex insulaire |
| CIDN | Contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives |
| CPM | <i>Conditioned Pain Modulation</i> (Modulation de la douleur conditionnée) |
| DLPFC | <i>Dorsolateral prefrontal cortex</i> Cortex dorsolateral préfrontal |
| ECR | Essai clinique randomisé |
| EEG | Électroencéphalographie |
| EMG | Électromyographie |
| ÉN | Échelle numérique |
| ÉVA | Échelle visuelle analogue |
| IASP | <i>International Association for the Study of Pain</i> (Association internationale d'étude de la douleur) |
| IRMf | Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle |
| ISRS | Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine |
| M1 | Cortex moteur |
| mA | Milliampère |
| mM | Millimolaire |
| MECD | Mécanismes endogènes de contrôle de la douleur |
| NMDA | N-Méthyl-D-Aspartate |
| NRM | Noyau du raphé magnus |
| QID | 4 fois par jour |
| S1 | Cortex somatosensoriel primaire |
| S2 | Cortex somatosensoriel secondaire |
| SGPA | Substance grise périaqueducule |
| SNC | Système nerveux central |
| TCC | Thérapie cognitivo-comportementale |
| tDCS | <i>Transcranial Direct-Current Stimulation</i> (Stimulation transcrânienne par courant direct) |
| TENS | <i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i> (Neurostimulation électrique transcutanée) |
| TEP | Tomographie par émission de positrons |
| TID | 3 fois par jour |
| V1 | Cortex visuel primaire |
| VP | Vestibulodynie provoquée |
| VPH | Virus du papillome humain |

À Daniel, mon complice de tous les instants

À mes parents, Denis et Line

*Let me tell you something you already know.
The world ain't all sunshine and rainbows.
It's a very mean and nasty place, and I don't care how tough you are,
it will beat you to your knees and keep you there permanently if you let it.*

*You, me, or nobody is gonna hit as hard as life.
But it ain't about how hard you hit.
It's about how hard you can get hit and keep moving forward;
how much you can take and keep moving forward.
That's how winning is done !*

*Now, if you know what you're worth, then go out and get what you're worth.
But you gotta be willing to take the hits, and not pointing fingers saying
you ain't where you wanna be because of him, or her, or anybody.
Cowards do that and that ain't you.
You're better than that !*

- Rocky Balboa, 2006

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais remercier mes directeurs de travaux de recherche, les professeurs Mélanie Morin et Guillaume Léonard, deux jeunes éminents chercheurs, qui, à l'automne 2014, ont bien voulu prendre une vieille étudiante déroutée sous leurs ailes. Malgré leurs importantes charges de travail (enseignement, conférences, demandes de fonds, rédaction, correction, etc.) et implications au Centre de recherche clinique du CHUS et au Centre de recherche sur le vieillissement, les professeurs Morin et Léonard m'ont toujours fait sentir que j'occupais une place importante au sein de leur laboratoire. Ils m'ont épaulée à chaque étape de mon parcours doctoral, ont toujours été présents, trouvé le temps nécessaire pour que nous puissions nous réunir, discuter et diriger mes recherches.

D'autre part, je m'en voudrais de ne pas souligner la précieuse collaboration et la complicité de mes collègues au laboratoire. Marie-Soleil, Véronique et Marie-Pierre vous avez été mes acolytes, ma source de motivation et mes alter egos, chacune à votre manière. Grâce à la convivialité des membres du laboratoire, j'y ai rapidement trouvé une amitié réconfortante et pu lâcher mon fou à plusieurs occasions. Peut-être parfois trop...

Je profite également de ce moment pour remercier les participantes qui ont accepté de prendre part à cet ambitieux projet de recherche clinique. Sans elles, ce projet n'aurait tout simplement jamais pris forme.

J'aimerais aussi remercier les professeurs Pierre Rainville de la Faculté de médecine dentaire de l'Université de Montréal et Julien Voisin de la Faculté de médecine de l'Université Laval d'avoir accepté de réviser ma thèse, ainsi que mesdames Marie-Soleil Carroll et Janine Roy-Côté pour leur expertise et amour de la langue française.

Enfin, mes remerciements les plus sentis vont à mes parents, qui n'ont jamais cessé de croire en mes capacités, de m'encourager, même dans les moments les plus ardues. Et plus particulièrement à mon fiancé, Daniel, pour qui j'ai pu être une vraie plaie à différentes étapes de ce long marathon d'études doctorales. Daniel, tu m'as permis d'aller jusqu'au bout de mes plus grandes aspirations, de me dépasser, de repousser mes propres limites. Tu m'as soutenue, encouragée, souvent même raisonnée par moments de déception, et tout ça parce que tu as su croire en moi. Je t'en suis éternellement reconnaissante ! Je t'aime ! Et oui, je le veux !!!

Avant-propos

Je me revois, il n'y a quand même pas si longtemps de ça, du moins il me semble, devoir choisir mes options de cours en 3^e année de secondaire, en prévision de mon admission aux études collégiales. Quoi prendre ? Vers quel choix de carrière aimerais-je me diriger ? Tant de questions importantes auxquelles répondre... Est-ce possible, à l'âge de 14 ans, de connaître nos réels intérêts et choisir le travail auquel nous voulons nous adonner pour les cinquante années à venir ? Je savais ce que je ne voulais pas faire, certes, mais savoir ce que je voulais faire, c'était une tout autre histoire...

Aucun membre de ma famille n'avait alors entrepris d'études universitaires. Mon entourage immédiat ne m'était donc pas d'une très grande aide pour éclairer mon phare. Même après avoir questionné ma professeure d'éducation aux choix de carrière, certains collègues de travail de mes parents, consulté plusieurs guides de formation et d'orientation postsecondaire, j'étais toujours dans l'impasse. Rappelez-vous qu'en 1996, nous étions encore à l'aube du *World Wild Web*, loin de tous ces sites Internet offrant une multitude de tests gratuits pour m'aider à découvrir mes champs d'intérêts et mon travail de rêve. Un métier professionnel (DEP) ? Une technique (DEC) ? Une profession universitaire ? Un Baccalauréat, peut-être... Une maîtrise, certainement pas... Un doctorat, jamais de la vie... À ce moment, je ne savais même pas que ça existait. Quel secteur d'activité choisir... Administration ? Droit ? Sciences ? Dans l'optique de conserver le plus grand nombre d'options possibles, il valait mieux prendre tous les cours optionnels disponibles au secondaire (mathématiques, physique, chimie), quitte à ne pas en avoir besoin ultérieurement. Après tout, il me restait encore quelques années avant le collégial... Je comprendrai plus tard que c'est en tentant des expériences que l'on découvre nos réels intérêts !

Une fois rendue au collégial, mon idéal de carrière n'était guère plus clair... J'avais bien réussi tous mes cours optionnels, de même que le volet enrichi de mon diplôme secondaire international. Jusqu'à présent, ma tactique m'avait bien servie... alors, pourquoi ne pas poursuivre mes études collégiales en sciences de la santé ? J'avais une fois de plus deux ans de sursis pour me décider.

Au cours de mes dernières sessions de formation au collège, j'avais enfin trouvé ma carrière de rêve – Pharmacienne ! Ça y est, je m'inscris à l'Université Laval et à l'Université de Montréal au programme de Pharmacie. Quelques mois plus tard, on m'annoncera que ma candidature n'a pas été retenue ni à Québec ni à Montréal. Je vous mentirais si je vous disais que je n'ai pas été déçue d'apprendre ce verdict. Mais qu'à cela ne tienne... si je ne pouvais pas être celle qui administrait les prescriptions de médicaments aux patients, je serais celle qui travaillerait sur leur conception !

J'ai donc poursuivi mes études universitaires à l'Université de Montréal au programme de baccalauréat en sciences biomédicales. Mon projet de fin d'études au baccalauréat m'a amené à travailler sur la mise au point d'une technique d'extraction de collagène marin dans une compagnie biopharmaceutique des Cantons de l'Est. J'avais donc l'opportunité de poursuivre mes études universitaires au 2^e cycle à l'Université de Sherbrooke en biologie cellulaire. Comme projet d'étude, j'avais proposé au Pr Jean-François Beaulieu de rejoindre

son laboratoire, d'utiliser ses lignées de cultures cellulaires, afin de caractériser cette matrice de collagène marin extraite au cours de mon stage d'été. Quelques années plus tard, bien contente d'avoir enfin terminé ma maîtrise, j'ai compris que la recherche m'intéressait réellement, mais la recherche fondamentale... un peu moins. Il me manquait ce contact humain, que le microscope, la hotte stérile et ma paillasse remplie de solutions ne pouvaient combler.

Au cours des quelques années qui ont suivi, j'ai travaillé au Centre de recherche clinique du CHUS comme assistante de recherche en oncologie aux côtés du Dr Rami Kotb. Moins d'un an après mon entrée en fonction, je réalisais décidément ma passion pour la recherche clinique. Observant mon travail de recherche, mes capacités, ma rigueur et ma minutie, mon supérieur m'a proposé de m'approprier le projet sur lequel je travaillais depuis quelques mois déjà et d'en faire mon projet d'études doctorales. J'ai accepté sa proposition sans hésiter ! Mes cours allaient bon train, mon projet de recherche avançait à pas de géants, quelque mois encore et je serais en mesure de passer mon examen général du doctorat. J'étais alors bien loin de penser qu'une tuile allait me tomber sur la tête... mon directeur de travaux m'annonça qu'il quitterait malheureusement le CHUS dans quelques semaines. Qu'advient-il de mes études ? De mon projet ? Tout comme c'est le cas des amours, la distance aura raison de notre collaboration. Hélas, j'occupais maintenant un poste d'assistante professionnelle de recherche au sein du consortium de recherche en oncologie clinique du Québec (Q-CROC). Celui-ci me permettait de valoriser la recherche en cancer auprès des équipes de recherche en oncologie du CHUS. Malgré tout, il n'y avait pas une journée au cours de laquelle je ne me demandais pas si je ne passais pas à côté de plusieurs opportunités de carrière auxquelles le doctorat m'aurait donné accès.

J'étais assurément très déçue et peinée par la tournure des événements. Malgré les circonstances, je ne me laissais pas abattre. Pas raison d'abdiquer ! J'étais à présent à la recherche d'une jeune équipe de chercheurs dynamiques qui comprendrait ma situation et ne risquerait pas de quitter l'université au cours des prochaines années. Heureusement, Prs Mélanie Morin et Guillaume Léonard étaient activement à la recherche d'un étudiant au doctorat pour réaliser un nouveau projet au laboratoire de recherche en urogynécologie de Pre Morin. Le temps d'une courte entrevue, et je me suis mise à l'écriture de mon second protocole de recherche pendant la période estivale 2014. Le plan de match était fixé : demander un congé sans solde d'une période de deux ans pour études au CHUS, période au cours de laquelle je pourrais mener à terme mon nouveau projet de doctorat et compléter les exigences du programme de recherche en sciences cliniques.

Par chance, les deux années suivantes furent moins houleuses que les précédentes. Nous connaissons tous l'expression «On ne fait pas d'omelettes sans casser des œufs»; j'aime bien comparer à la blague les études supérieures au festival de l'omelette géante. Là, il s'en casse beaucoup d'œufs ! Rares sont les étudiants qui ne connaîtront aucun imbroglio au cours de leurs études supérieures. Pour ma part, j'en avais eu mon lot et un répit était plus que bienvenue.

Mon projet de doctorat a été mené de main de maître – recrutement, évaluations, séances de traitement, analyses des données, publications, etc. Dès le premier jour, je me suis approprié mon projet et rien n'aurait pu m'empêcher de mener mes objectifs à terme. Tout cela n'aurait pas été possible sans l'appui, l'aide et la disponibilité de mes directeurs de

recherche. Je les remercie infiniment d'avoir cru en moi et de m'avoir donné ma chance, alors que j'étais à court d'options.

Mélanie et Guillaume, merci pour votre soutien ! Grâce à vous aujourd'hui, j'ai réalisé de beaux et grands défis, vous m'avez permis d'atteindre mes plus folles aspirations académiques et d'acquérir une plus grande assurance dans mon champ d'expertise.

Chapitre I – Mise en contexte

1.1. Introduction

La douleur est une sensation universelle que nous avons tous déjà perçue, à différents niveaux et différentes fréquences, au cours de notre vie, et ce, dès notre naissance. La douleur est un signal d'alarme essentiel permettant au corps humain de se protéger contre les agressions extérieures. Avec une proportion de 90%, il n'est pas étonnant que la douleur soit le motif de consultation le plus fréquent auprès d'un professionnel de la santé (Le Bars & Willer, 2004; Prkachin & Craig, 1995). Une douleur aiguë peut malheureusement se transformer en douleur chronique, perdant ainsi sa vocation de signal d'alarme. Selon une vaste enquête épidémiologique réalisée via Internet, parmi les douleurs chroniques les plus prévalentes aux États-Unis, la lombalgie se retrouve au premier rang (18%), suivie par l'arthrose (16%), l'arthrite rhumatoïde (6%), la fibromyalgie (4%), la polyneuropathie diabétique (3%), la migraine (3%), le syndrome du tunnel carpien (2%), etc. (Johannes et al., 2010). Des données épidémiologiques récentes suggèrent que la vulvodynie, une condition vulvaire douloureuse taboue et négligée, affecterait entre 8% et 16% des femmes nord-américaines (Harlow et al., 2014; Harlow & Stewart, 2003), soit une prévalence au moins deux fois supérieure à celle de la fibromyalgie.

En 2015, l'*International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD), l'*International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) et l'*International Pelvic Pain Society* (IPPS) ont conjointement défini la vulvodynie comme étant une douleur vulvaire décrite comme une sensation de brûlure non reliée à une atteinte physique localement identifiable et persistant depuis au moins trois mois (Bornstein et al., 2016). La vulvodynie peut être qualifiée de généralisée lorsque la douleur affecte la vulve dans son ensemble, localisée lorsque la douleur n'affecte qu'une région spécifique de la vulve (ex. : vestibule, clitoris, hémivulve), ou mixte, lorsque les deux composantes (généralisée et localisée) sont présentes (Bornstein et al., 2016). En outre, la vulvodynie généralisée, localisée ou mixte, se qualifie comme étant provoquée (application d'une pression ou tentative de pénétration vaginale), spontanée (sans qu'il y ait de contact vulvaire) ou mixte (provoquée et spontanée) (Bornstein et al., 2016). De plus, la vulvodynie est dite primaire, si la douleur est présente depuis la toute première tentative de relation

sexuelle, ou secondaire, si la douleur est apparue à la suite de relations sexuelles non douloureuses (Bornstein et al., 2016) (voir Tableau 1). La douleur vulvaire provoquée peut toutefois être déclenchée par des activités autres que sexuelles (ex. insertion d'un tampon) (Moyal-Barracco & Lynch, 2004).

Tableau 1. 2015 Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia

| |
|--|
| <p>A. Vulvar pain caused by a specific disorder*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infectious (eg, recurrent candidiasis, herpes) • Inflammatory (eg, lichen sclerosus, lichen planus, immunobullous disorders) • Neoplastic (eg, Paget disease, squamous cell carcinoma) • Neurologic (eg, postherpetic neuralgia, nerve compression or injury, neuroma) • Trauma (eg, female genital cutting, obstetrical) • Iatrogenic (eg, postoperative, chemotherapy, radiation) • Hormonal deficiencies (eg, genitourinary syndrome of menopause [vulvovaginal atrophy], lactational amenorrhea) |
| <p>B. Vulvodynia—vulvar pain of at least 3 months' duration, without clear identifiable cause, which may have potential associated factors.</p> <p>The following are the descriptors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localized (eg, vestibulodynia, clitorodynia) or generalized or mixed (localized and generalized) • Provoked (eg, insertional, contact) or spontaneous or mixed (provoked and spontaneous) • Onset (primary or secondary) • Temporal pattern (intermittent, persistent, constant, immediate, delayed) |

* Women may have both a specific disorder (eg, lichen sclerosus) and vulvodynia.

Tiré de 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia, par Bornstein, J., Goldstein, A. T., Stockdale, C. K., Bergeron, S., Pukall, C., Zolnoun, D., & Coady, D., 2016, J Sex Med, 13(4), 607-612. Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins©. Autorisation obtenue de l'éditeur le 06 mars 2017 - Numéro de licence 4063081000556. Aucune modification autorisée.

1.2. Problématique

Décrite pour la première fois il y a plus d'un siècle (Skene, 1889), la vestibulodynie provoquée (VP), anciennement appelée vestibulite vulvaire, est la cause la plus fréquente de douleur lors des relations sexuelles (dyspareunie) avant la ménopause (Friedrich, 1987; Harlow & Stewart, 2003). Cette douleur urogénitale a des répercussions négatives

considérables à différents niveaux, notamment sur la fonction sexuelle, l'adaptation dyadique, le bien-être psychologique et la qualité de vie (Arnold et al., 2006; Jodoin et al., 2008). Malgré le taux de prévalence élevé et l'impact négatif de cette condition douloureuse sur la santé sexuelle, les recherches sur les modalités thérapeutiques à proposer aux femmes atteintes ont mis beaucoup de temps à se développer (Landry et al., 2008).

À ce jour, plusieurs hypothèses étiologiques en lien avec l'apparition de la douleur lors des relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP ont été formulées, dont des réactions inflammatoires, des infections, des désordres hormonaux, des anomalies au niveau de la musculature des muscles du plancher pelvien et une altération des mécanismes centraux de contrôle de la douleur (Andrews, 2011; Bergeron, Binik, et al., 1997; Edwards, 2015; A. T. Goldstein & Burrows, 2008; Groysman, 2010; Landry et al., 2008; Mariani, 2002; Pukall et al., 2007; Stockdale & Lawson, 2014; D. Zolnoun et al., 2006b). Malgré le fait que plusieurs mécanismes sous-jacents aient été explorés, la cause exacte de cette pathologie douloureuse chronique demeure encore incertaine (Pukall et al., 2007).

Bien qu'une variété de traitements ait été proposée et que quelques lignes directrices de traitements ont été publiées ("ACOG educational bulletin: Vulvar nonneoplastic epithelial disorders," 1998; Bachmann et al., 2006; De Andres et al., 2016; Haefner, Collins, Davis, Edwards, Foster, Hartmann, et al., 2005; Stewart, 2014; Stockdale & Lawson, 2014), il n'existe, à ce jour, aucun consensus en lien avec l'algorithme thérapeutique à suivre pour le traitement de la vulvodynie et, par le fait même, de la VP. Cette absence de consensus peut partiellement s'expliquer par le manque de connaissances relié à l'étiologie de cette condition douloureuse chronique gynécologique (Bergeron, Binik, et al., 1997; A. T. Goldstein & Burrows, 2008; Groysman, 2010; Mariani, 2002; D. Zolnoun et al., 2006b), d'où la prescription de traitements empiriques par essais et erreurs (Landry et al., 2008). Puisque la physiopathologie de la VP ne semble pas se limiter au niveau vulvaire, mais comporter une altération du système nerveux central (SNC) (Giesecke et al., 2004; Mariani, 2002; Pukall et al., 2002; D. Zolnoun et al., 2006b), ces femmes pourraient bénéficier de neurothérapies capables d'induire des changements neuronaux et de renverser ces déficits centraux de contrôle de la douleur.

Dans les paragraphes qui suivent, en un premier temps, d'importantes notions liées aux mécanismes responsables de la perception de la douleur seront abordées. Ensuite, il sera question des mécanismes physiopathologiques associés à la VP et des principales interventions thérapeutiques recommandées à ce jour pour traiter la douleur vulvaire. Enfin, une nouvelle technique d'électrostimulation non invasive utilisée pour traiter diverses conditions douloureuses chroniques idiopathiques sera discutée.

Chapitre II – Recension des écrits

2.1. Physiologie de la douleur

Afin de bien comprendre la physiopathologie de la vestibulodynie, il est primordial de définir le phénomène de douleur et les mécanismes responsables de sa perception. Selon l'Association internationale d'étude de la douleur (*International Association for the Study of Pain* – IASP), la douleur se définit comme étant « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en ces termes » (Merskey & Bogduk, 1994).

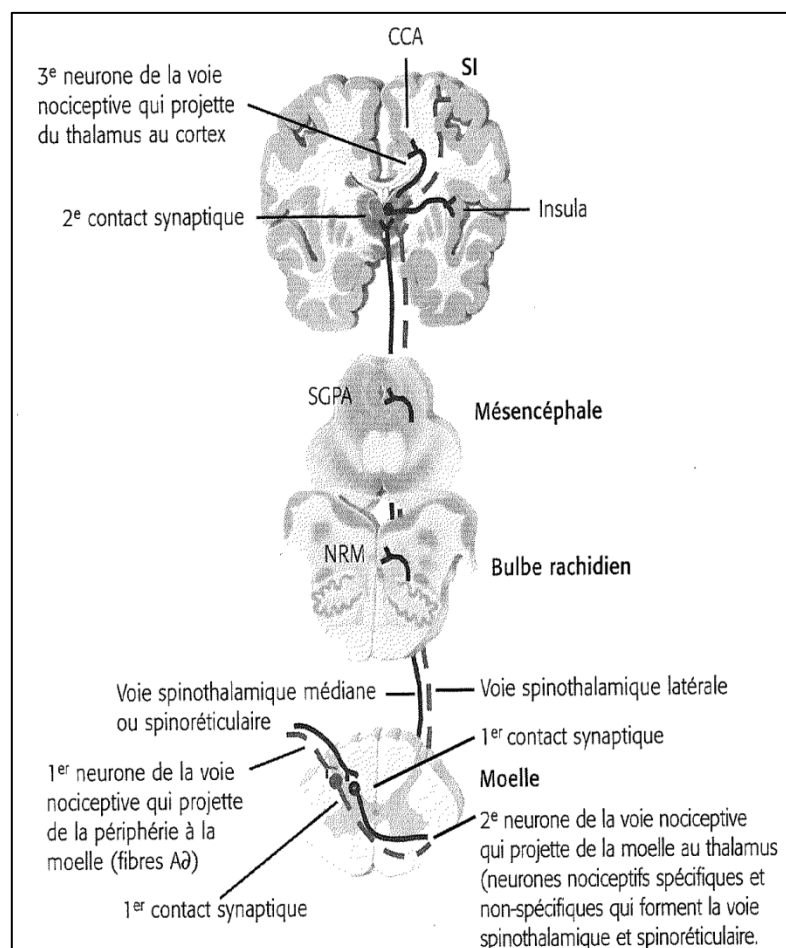
Bien que nous ayons longtemps pensé que le signal douloureux voyageait de la périphérie vers le cerveau de manière linéaire, nous savons aujourd'hui que la douleur est un phénomène dynamique et complexe. Grâce aux travaux de Reynolds (Reynolds, 1969), Le Bars (Le Bars et al., 1979a, 1979b) et Fields (H. L. Fields & Heinricher, 1985), les scientifiques ont découvert que les signaux nociceptifs ascendants sont soumis à différents systèmes de modulation visant à amplifier ou diminuer ce signal, qui sera alors perçu comme étant plus ou moins douloureux (de Souza et al., 2009). Il n'existe pas de stimulus nociceptif standard capable de déclencher une perception douloureuse identique chez tous les individus. Chaque individu possède une perception unique de l'intensité et de l'aspect désagréable d'une douleur perçue, en fonction de facteurs biologiques (âge, sexe), physiologiques (efficacité des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur), socioculturels (éducation, rôle social, expériences de vie) et psychologiques (anxiété, stress, état dépressif, catastrophisation) qui lui sont propres. Au cours des prochains paragraphes, les phénomènes de transduction et de transmission associés à la nociception seront abordés, de même que le phénomène de modulation et de perception du signal nociceptif.

2.1.1. Nociception

La perception d'un stimulus capable de nuire à l'intégrité de l'organisme se fait principalement au niveau des terminaisons nerveuses libres. Ces récepteurs nociceptifs (ou nocicepteurs) assurent simultanément les fonctions de transduction (naissance du message nociceptif) et de transmission (relais de l'information) de l'influx nerveux à partir des terminaisons libres de fibres myélinisées (fibres A-delta), responsable de la première

douleur ressentie (sensation vive, telle une piqûre) et de fibres amyélinisées (fibres C), responsables de la seconde douleur ressentie (sensation diffuse, telle une brûlure) (H.L. Fields, 1987). En plus de veiller à la protection de l'organisme, le nocicepteur exécute la transmission du message nociceptif. L'influx nerveux originaire des membres supérieurs et inférieurs, et du tronc (c.-à-d. thorax, abdomen, pelvis) pénètre alors au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière par la racine postérieure du nerf rachidien auquel il appartient, où aura lieu le premier contact synaptique (entre le neurone de 1^{er} ordre et le neurone de 2^e ordre). Alors que la transmission de l'influx nerveux cutané vers le système nerveux central (SNC) semble assez simple, il s'avère que sa propagation vers les centres supérieurs via les voies spinothalamique (responsable de la composante sensoridiscriminative de la douleur) et spinoréticulaire (responsable de la composante désagréable ou motivo-affective de la douleur) est plus complexe (voir Figure 1) (Melzack et al., 1989). Lors de son ascension, le message nociceptif sera modulé par l'activation d'interneurones excitateurs, responsables d'amplifier le message nociceptif (hyperactivité nociceptive : *wind-up*) et/ou d'interneurones inhibiteurs, responsables du contrôle du message nociceptif (analgésie) (Millan, 2002). Ces afférences inhibitrices peuvent être activées localement ou par des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur (MECD), dont il sera question dans la section suivante. Ce n'est qu'une fois rendu au niveau du tronc cérébral, dans le thalamus (centre de triage de l'information) (Craig, 2003; Craig et al., 1994), où aura lieu le deuxième contact synaptique (entre le neurone de 2^e ordre et le neurone de 3^e ordre), que le message nociceptif sera acheminé vers le cortex cérébral et interprété en termes de douleur (perception) (Marchand, 2009).

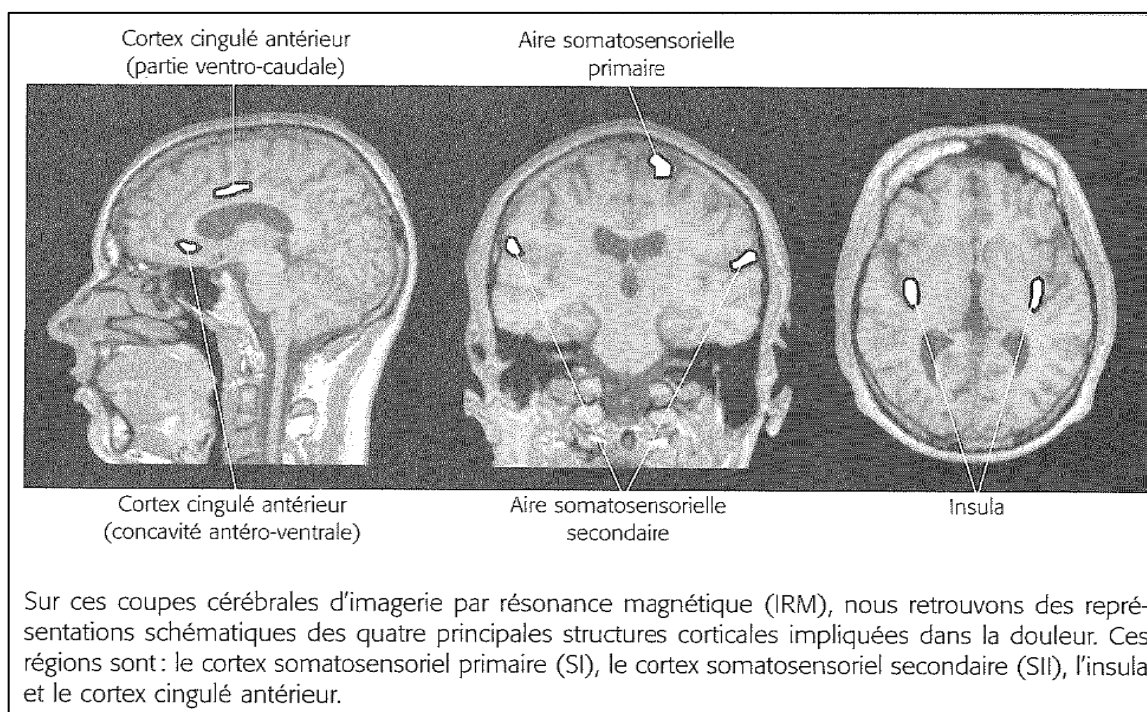
Figure 1. Voies de la douleur



Tiré de Marchand, S. (2009). Le phénomène de la douleur. Montréal, Éditions de la Chenelière. Autorisation obtenue de l'éditeur le 17 février 2017.

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle complexe faisant appel à l'activation de plusieurs structures cérébrales. Suite à des études d'imagerie utilisant la tomographie par émission de positrons (TEP), quatre principales structures cérébrales ont été identifiées comme étant impliquées et interreliées dans l'interprétation du signal douloureux (Coghill et al., 1994). Il s'agit des cortex somatosensoriel primaire (S1) et secondaire (S2), notamment reliés à la composante sensoridiscriminative de la douleur (intensité, localisation, qualité, durée), du cortex insulaire, aussi appelé l'insula (CI) et du cortex cingulé antérieur (CCA), qui eux interviennent davantage dans la composante motivo-affective de la douleur (aspect désagréable, peur, anticipation) (voir Figure 2) (Price, 2000).

Figure 2. Régions corticales de la douleur



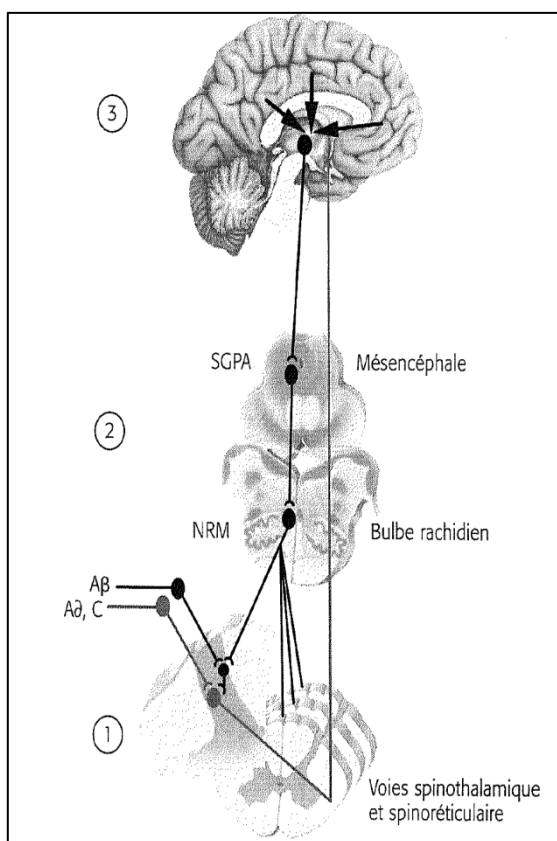
Tiré de Marchand, S. (2009). Le phénomène de la douleur. Montréal, Éditions de la Chenelière. Autorisation obtenue de l'éditeur le 17 février 2017.

En bref, ces découvertes scientifiques sur l'implication des centres supérieurs dans l'interprétation de la douleur permettent d'apprécier la réciprocité entre les émotions et la sensation lors d'une expérience douloureuse.

2.1.2. Mécanismes endogènes de modulation de la douleur

Chacun possède des MECD (système de freinage de la douleur), dont l'efficacité varie entre les individus (Pud et al., 2009). Pas étonnant qu'il s'agisse d'un des domaines ayant connu les plus grandes avancées en ce qui a trait à la compréhension de la douleur et de son traitement (Marchand, 2009). Il est possible de séparer les MECD selon trois niveaux d'inhibition des afférences nociceptives : 1) les mécanismes spinaux; 2) les mécanismes inhibiteurs descendants; 3) les mécanismes des centres supérieurs (voir Figure 3).

Figure 3. Structures cérébrales et douleur

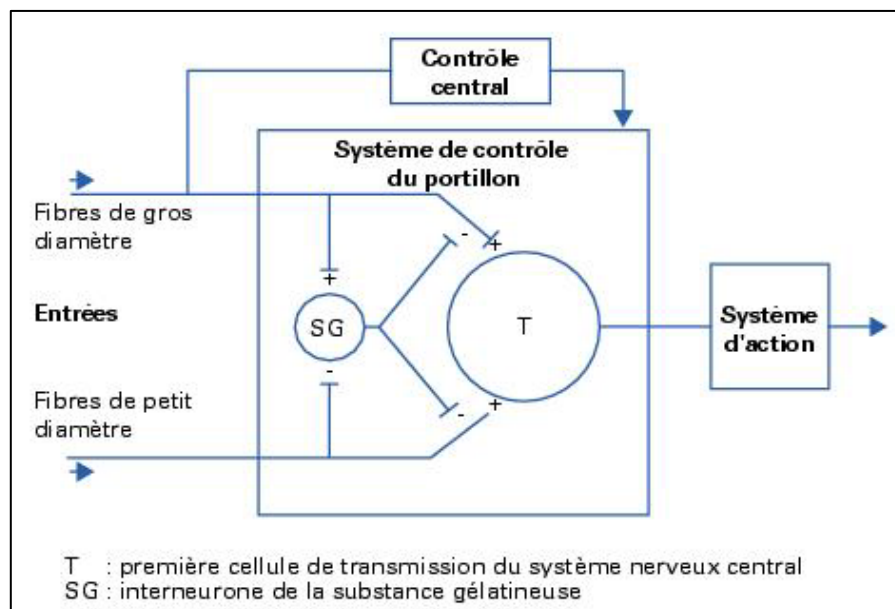


Tiré de Marchand, S. (2009). Le phénomène de la douleur. Montréal, Éditions de la Chenelière. Autorisation obtenue de l'éditeur le 17 février 2017.

Les mécanismes spinaux font appel à la célèbre théorie du portillon de Melzack et Wall (Melzack & Wall, 1965), théorie selon laquelle il existe, au niveau de la *substantia gelatinosa* des cornes postérieures de la moelle épinière, un mécanisme capable de moduler les afférences périphériques, tel un portillon. Ainsi, la stimulation de grosses fibres nerveuses myélinisées (fibres A-bêta), responsables de la transmission des afférences non nociceptives, inhibe l'activité des fibres nerveuses de faible diamètre (fibres A-delta et C) responsables de la transmission des afférences nociceptives via le recrutement d'interneurones inhibiteurs (voir Figure 4). Ceci explique pourquoi on nous a enseigné dès notre très jeune âge à nous frotter la tête après nous l'être cognée. En lien avec ce principe, de nouvelles approches thérapeutiques pour traiter la douleur, telle que la neurostimulation périphérique (en anglais TENS pour *transcutaneous electrical nerve stimulation*) ont vu le

jour (Marchand et al., 1993; Sluka & Walsh, 2003; Woolf & Thompson, 1994). Ce type d'inhibition produit une analgésie localisée au niveau du territoire dermatologique stimulé.

Figure 4. Théorie du portillon



Tiré et adapté de Melzack, R. and P. D. Wall (1965). "Pain mechanisms: a new theory." *Science* **150**(3699): 971-979. L'éditeur autorise la reproduction de ses contenus pour les rédactions de thèses : www.sciencemag.org/help/reprints-and-permissions.

Sans en avoir élucidé les principes fondamentaux à l'époque, l'activation des mécanismes inhibiteurs descendants, autrefois nommée *contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives* (CIDN) (Le Bars et al., 1979a) et maintenant connue sous l'appellation CPM (de l'anglais *Conditioned Pain Modulation*) (Yarnitsky et al., 2010) est probablement la plus vieille technique utilisée pour contrôler la douleur. Pendant des centaines d'années, différentes techniques avaient comme but de créer une douleur intense localisée (ex. : cautérisation, acuponcture, scarification) visant à produire un soulagement diffus de la douleur (Besson et al., 1982). Ce n'est qu'à la suite des travaux de Reynolds (Reynolds, 1969) et de Le Bars (Le Bars et al., 1979a, 1979b), dans les années soixante-dix, que d'importantes structures du tronc cérébral, notamment la substance grise périaqueducale (SGPA) et le noyau du raphé magnus (NRM) ont été identifiées comme étant respectivement à l'origine de voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergiques. Ces voies auraient pour fonction de recruter des interneurones GABAergiques et enképhalinergiques au niveau de la moelle épinière, bloquant ainsi

complètement la transmission de l'influx nociceptif au niveau du deuxième neurone de la voie spinothalamique (Le Bars et al., 1979a, 1979b). Ce type d'inhibition repose sur une stimulation nociceptive préalable qui produira un effet analgésique couvrant l'ensemble du corps. Étant donné l'implication de la sérotonine et de la noradrénaline dans ces mécanismes inhibiteurs descendants, certains antidépresseurs sont fréquemment prescrits afin de traiter la douleur, puisque ceux-ci sont capables d'inhiber la recapture ou la dégradation de ces neurotransmetteurs. Selon certaines études, des déficits au niveau des CPM pourraient être à l'origine de certaines conditions de douleur chronique. (Staud, 2012), alors que l'efficacité des CPM pourrait également être un facteur prédictif de la réponse au traitement (Yarnitsky, 2015).

Des études récentes ont montré que l'activité cérébrale mesurée lors de l'administration de stimulations non douloureuses chez les individus souffrant de douleurs fonctionnelles chroniques telles que la fibromyalgie (D. B. Cook et al., 2004; Giesecke et al., 2004; Gracely et al., 2002), les douleurs lombaires idiopathiques (Giesecke et al., 2004) et le syndrome du côlon irritable (Mertz et al., 2000), était plus élevée comparativement aux individus contrôles sans douleur, suggérant une augmentation de l'efficacité des mécanismes facilitateurs et/ou une diminution de l'efficacité des mécanismes inhibiteurs. De plus, Chalaye et collaborateurs (2012) ont confirmé la présence d'hyperalgésie somatique et une augmentation de l'efficacité des mécanismes facilitateurs chez les patients atteints de fibromyalgie et du syndrome du côlon irritable (Chalaye et al., 2012).

Plus récemment, les centres supérieurs du SNC ont aussi été identifiés comme jouant un rôle primordial dans le contrôle de la douleur. Des études visant à évaluer l'effet analgésique induit par de l'hypnose, en mesurant l'activité cérébrale avec la TEP, ont en outre permis de démontrer que les cortex S1, S2, CCA et CI sont impliqués dans l'interprétation de perceptions douloureuses (Hofbauer et al., 2001; Rainville et al., 2002). De fait, il serait possible d'augmenter ou de réduire l'activité corticale de S1 et CCA évoquée par la douleur selon les suggestions formulées en cours d'hypnose. Ainsi, lors de séances d'hypnose, il serait possible de moduler non seulement la composante motivo-affective (Rainville et al., 1997), mais également la composante sensoridiscriminative de la douleur (Hofbauer et al., 2001). Outre l'hypnose, la distraction, l'appréhension, les attentes,

les croyances, la suggestion, le désir de soulagement, de même que la relation thérapeutique peuvent jouer un rôle important dans la perception de la douleur (Cormier et al., 2016; de Souza et al., 2009). Ainsi, l'effet thérapeutique de la plupart des interventions ne serait pas attribuable qu'à la composante active du traitement, mais également à l'effet placebo qu'il génère (Rainville et al., 2005). En ce sens, il est peu étonnant qu'un traitement placebo puisse induire une analgésie importante chez environ 35% des patients au pris avec des douleurs postopératoires (C. Martin et al., 1988).

Il s'avère de plus en plus documenté que la plasticité cérébrale contribue à l'interprétation de la perception douloureuse, ce qui pourrait expliquer l'implication de structures des centres supérieurs lors du remodelage neuronal selon l'environnement et les expériences vécues par l'individu (Casey, 2000). L'analgésie placebo produite par ces différentes modalités de traitement n'est pas liée à une faiblesse de l'esprit, mais à des mécanismes neurophysiologiques bien réels. De fait, certaines études ont permis de montrer que l'analgésie placebo dépendrait du relâchement d'opioïdes endogènes (Levine et al., 1978), mais également de l'implication de systèmes complémentaires non-opioïdiques (Amanzio & Benedetti, 1999; Grevert et al., 1983). Ce n'est que quelques années plus tard, qu'une série d'études employant l'imagerie cérébrale ont permis de démontrer un lien étroit entre les systèmes neuronaux opioïdiques et l'effet placebo (Petrovic et al., 2002; Wager et al., 2007; Zubieta et al., 2005). De fait, en utilisant la TEP, Petrovic et al. (2002) ont démontré une augmentation de l'activité cérébrale au niveau de la portion dorsale du CCA (aire préfrontale), et ce, autant en situation d'analgésie opioïdique (Rémifentanyl : un opioïde à action rapide) que placebo (Petrovic et al., 2002). De plus, cette augmentation de l'activité de l'aire préfrontale s'accompagnait d'une augmentation d'activité au niveau de la SGPA, suggérant que le contrôle de la libération d'opioïdes en réponse aux attentes relève du cortex préfrontal. Par ailleurs, l'utilisation de radiotraceurs a permis à certains auteurs de montrer une augmentation significative de la sécrétion d'opioïdes au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), du CCA, de l'insula antérieure, du noyau *accumbens*, de l'amygdale, du cortex orbitofrontal, de la SGPA, du NRM et du noyau *cuneiformis* suite à une analgésie placebo (Wager et al., 2007; Zubieta et al., 2005). Puisque ces structures jouent notamment un rôle clé dans la perception de la douleur, l'anticipation d'événements futurs et l'appréciation des qualités

affectives d'un stimulus, il est peu étonnant d'observer une activation de ces structures limbiques et paralimbiques suite à un traitement placebo (Goffaux et al., 2009). Par opposition à cette analgésie placebo, l'hyperalgésie nocebo provoquée par l'appréhension de douleur ou plusieurs succès thérapeutiques ferait plutôt appel à la libération de cholécystokinine (CCK), une neurohormone présente en abondance au niveau du SNC (Moran & Schwartz, 1994) capable d'activer les cellules dites «ON» décrites dans le prochain paragraphe (Benedetti et al., 2007).

Outre les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur, chaque individu possède également des mécanismes endogènes excitateurs spinaux et descendants (système d'accélération de la douleur), dont l'efficacité varie tout autant entre les personnes. Comme son nom l'indique, les mécanismes excitateurs spinaux produiront une sensibilisation centrale au niveau de la moelle épinière. L'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) situés sur les neurones spinaux par le glutamate, un neurotransmetteur excitateur, produira une dépolarisation des neurones nociceptifs spinaux menant à une réponse hyperalgésique (neurones nociceptifs) ou allodymique (neurones sensitifs), contribuant ainsi au maintien et à la chronicisation de la douleur (Millan, 1999; Traub, 1997). Pour leur part, les mécanismes excitateurs descendants produiront au passage l'activation de cellules «ON» et l'inhibition de cellules «OFF», ayant pour effet d'amplifier la réponse nociceptive (Heinricher et al., 2009). Cette hyperactivité nociceptive aura pour effet d'entraîner la modification de la réponse neuronale de certains neurotransmetteurs (Millan, 2002). Ainsi, dans certaines conditions neuropathologiques, la libération d'opioïdes et de GABA pourrait entraîner une réponse excitatrice, alors que ces neurotransmetteurs entraînent normalement une réponse inhibitrice (Coull et al., 2003).

Bien que schématisée de manière séquentielle dans la section précédente (transduction, transmission, modulation et perception), il ne faut pas perdre de vue que la neurophysiologie de la douleur est un phénomène complexe dynamique découlant de la régulation de mécanismes excitateurs et inhibiteurs. Ainsi, selon les connaissances actuelles, un manque d'homéostasie entre les systèmes et/ou un déficit des MECD pourrait être à l'origine de la manifestation de certaines conditions douloureuses chroniques chez l'humain.

2.2. Vestibulodynie provoquée

La VP est un problème médical important, qui se caractérise par une douleur chronique localisée au niveau du vestibule de la vulve, lors de l'application d'une pression ou lors d'une tentative de pénétration vaginale (Desrochers et al., 2010; Friedrich, 1987). Bien que la VP atteigne entre 8% et 16% des femmes, il s'agit encore aujourd'hui d'une condition taboue et négligée (Harlow et al., 2014; Harlow & Stewart, 2003). Avant de s'attarder à la physiopathologie de la VP, quelques notions essentielles d'anatomie et de diagnostics seront présentées.

2.2.1. Définition et diagnostic de la vestibulodynie provoquée

La vulve se définit comme étant la partie visible des organes génitaux féminins. Situées de part et d'autre de la vulve, les grandes lèvres sont formées de deux replis cutanés qui recouvrent les petites lèvres. Ces dernières se rejoignent en arrière, au niveau de la fourchette vulvaire, et en avant, pour former un capuchon cachant le clitoris (Edmonds & Dewhurst, 2007). Le vestibule de la vulve, pour sa part, s'étend latéralement de l'anneau hyménal jusqu'à la partie plus kératinisée des petites lèvres, se rendant jusqu'au frein du clitoris au niveau supérieur et à la commissure postérieure de la vulve au niveau inférieur. C'est à cet endroit que se trouve l'orifice urétral, où s'écoule l'urine, et l'orifice vaginal (Woodruff & Friedrich, 1985) (voir Figure 5).

Figure 5. Vestibule de la vulve et test du coton-tige



Tiré de Haefner, H. K. (2000). "Critique of new gynecologic surgical procedures: surgery for vulvar vestibulitis." *Clin Obstet Gynecol* 43(3): 689-700. L'éditeur autorise la reproduction de ses contenus pour les rédactions de thèses : http://journals.lww.com/clinicalobgyn/_layouts/15/1033/oaks.journals/rightsandpermissions.aspx.

Le diagnostic de VP repose sur une évaluation gynécologique réalisée par un médecin. Toutefois, il convient ici de préciser que le diagnostic de VP en est un d'exclusion (c.-à-d. : présence de douleur vulvaire en l'absence d'une cause sous-jacente identifiable) (Bornstein et al., 2016). Cette évaluation consiste en une anamnèse et un examen gynécologique complet de la région vulvaire (clitoris, petites lèvres, sillon interlabial et vestibule), incluant la palpation de l'utérus et de ses appendices. Lors de cet examen, le gynécologue procédera à l'élimination de toutes autres causes susceptibles d'être à l'origine de la douleur vulvaire, telles qu'une atteinte dermatologique (ex. : trauma, fissure, cicatrice, lichen, néoplasie), inflammatoire (ex. : allergie, infection vaginale, urinaire ou transmise sexuellement), anatomique (prolapsus génital), neurologique (sténose spinale, névralgie pudendale) (Groysman, 2010). Afin de se conformer aux critères diagnostics proposés par Friedrich (1987) (Friedrich, 1987) et récemment modifiés par Bergeron et collaborateurs (2001) (Bergeron, Binik, Khalife, Pagidas, & Glazer, 2001)¹, le

¹À savoir : 1) douleur au niveau du vestibule au toucher ou lors d'une tentative de pénétration vaginale ; 2) douleur aiguë à la palpation du vestibule avec un coton-tige.

gynécologue procédera au test du coton-tige. Ce dernier consiste à appliquer une pression à différents cadrans du vestibule (représentant 2 :00, 4 :00, 6 :00, 8 :00 et 10 :00 heure) à l'aide d'un coton-tige, de demander à la patiente de quantifier pour chacun d'eux l'intensité de la douleur ressentie sur une échelle de 0 à 10 (où 0 indique l'absence de douleur et 10, la douleur la plus intense qu'il est possible de ressentir) et de valider que la douleur ressentie s'apparente à celle perçue lors des relations sexuelles (voir Figure 5) (Haefner, 2000). Cette méthode de diagnostic a démontré une bonne fidélité inter-évaluateurs (Bergeron, Binik, Khalife, Pagidas, & Glazer, 2001), supportant son utilisation dans plusieurs essais cliniques randomisés (ECRs) (Corsini-Munt et al., 2014; M. Morin et al., 2016). Alors que les bases anatomique et diagnostique de la VP sont bien établies, les causes potentielles liées à son apparition seront maintenant traitées.

2.2.2. Physiopathologie de la vestibulodynie provoquée

Un grand nombre de facteurs ont été proposés afin d'expliquer l'étiologie de la VP. Toutefois, la plupart d'entre eux reposent principalement sur des observations de cas plutôt que sur des études contrôlées. Conséquemment, l'apparition des douleurs sexuelles chez les femmes atteintes de VP semble associée à de multiples facteurs étiologiques potentiels.

L'un des signes cliniques le plus fréquemment rapportés comme étant associés à l'apparition de la VP est la récurrence d'infections vaginales à levures (Haefner, 2007). Ce type d'infection chronique semble jouer un rôle dans le développement des symptômes, mais l'utilisation de médicaments antifongiques s'est avérée insuffisante pour ces patientes (Bornstein et al., 2000; Munday, 2001; Schmidt et al., 2001). Il n'est pas clair si le coupable est l'infection elle-même, les traitements entrepris pouvant sensibiliser le tissu, une sensibilité présente dans le tissu sous-jacent ou tout simplement le diagnostic le plus fréquemment posé pour les symptômes inexpliqués (Groysman, 2010). Le virus du papillome humain (VPH) a également été soupçonné comme agent causal de la VP. Toutefois, des tests de dépistage du VPH ont montré que le virus est absent chez la plupart des femmes souffrant de douleur vulvaire (Cox, 1995; Marks et al., 1995; C. Morin et al., 2000).

Certains chercheurs se sont intéressés au rôle des facteurs hormonaux dans le développement de la VP. De fortes preuves tendent à démontrer que l'utilisation d'un

contraceptif oral augmenterait fortement le risque de développer la VP (Bohm-Starke et al., 2004). Selon cette étude, les femmes qui prennent des anovulants oraux ont des seuils de douleur mécanique vulvaire inférieurs aux femmes asymptomatiques. D'autres études suggèrent plutôt un risque modeste entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le développement de la VP, et font ressortir que ce risque se limite aux femmes dont l'exposition s'est produite avant l'âge de 18 ans (Harlow et al., 2008). Suite à leurs observations réalisées auprès d'une femme atteinte de VP, Goldstein et collaborateurs (2010) suggèrent que la prise d'anovulants diminuerait les niveaux sanguins d'estradiol et de testostérone libre (A. Goldstein et al., 2010), ce qui conduirait à une réduction du nombre de récepteurs aux androgènes et œstrogènes au niveau du tissu vestibulaire, à son atrophie et à l'apparition des symptômes cliniques liés à la VP (A. Goldstein et al., 2010). Il devient toutefois difficile d'évaluer si les contraceptifs oraux influencent réellement le risque de développer la VP, étant donné la variabilité de leurs formulations. Or, il a été démontré chez le modèle murin que les hormones sexuelles seraient capables d'influencer la production de neurotransmetteurs impliqués dans la nociception au niveau de la corne dorsale, tels que la substance P (pronocicepteur), le GABA (anti-nocicepteur), la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine et les opioïdes (modulateurs de la nociception) (Duval et al., 1996). Ainsi, une thérapie hormonale, telle que les contraceptifs oraux, induit une diminution de plusieurs neurotransmetteurs impliqués dans la modulation du signal nociceptif dont le GABA, la sérotonine et la noradrénaline (Das & Chaudhuri, 1995), ce qui pourrait expliquer l'hypersensibilité vulvaire observée par Bohm-Starke et collaborateurs (2004) (Bohm-Starke et al., 2004) et une réduction de l'efficacité des MECD étant donné le niveau constant d'œstrogène et de progestérone présent dans l'organisme (Tousignant-Laflamme & Marchand, 2009) (absence de phase ovulatoire normalement provoquée par un pic de sécrétion d'œstrogène).

D'autre part, la majorité des femmes atteintes de VP présentent des altérations au niveau de leur musculature du plancher pelvien. De fait, la performance des muscles du plancher pelvien est significativement plus faible chez les patientes atteintes de VP, en termes de capacité contractile, de repos, de stabilité et d'efficacité de contraction (Bergeron et al., 2002; Bergeron & Lord, 2003; M. Morin et al., 2014; M. Morin, Y. M. Binik, et al., 2017).

Ces anomalies du plancher pelvien pourraient être un facteur causal ou aggravant dans le développement de la VP.

En outre, bien que la plupart des cliniciens croient que certains facteurs psychologiques tels que la dépression et l'anxiété soient souvent associés à plusieurs formes de maladie et puissent parfois l'exacerber, les études actuelles ne soutiennent pas une affectation psychosexuelle comme principale cause de la VP (Groysman, 2010). De fait, la VP semble avoir des répercussions psychosociales significatives, car lorsque comparé à des patients atteints de troubles dermatologiques classiquement associés à des affectations du bien-être, les patientes atteintes de VP présentent une plus grande atteinte de leur qualité de vie (Ponte et al., 2009). Cependant, certains experts sont certains que le dysfonctionnement psychosexuel en est la principale cause (Mascherpa et al., 2007).

Enfin, les femmes atteintes de VP sont fréquemment affectées par une comorbidité de douleur chronique, notamment le syndrome du côlon irritable et la fibromyalgie (Arnold et al., 2006). Puisque certains déficits centraux ont été identifiés dans les conditions neurogènes fonctionnelles (Marchand, 2009) énumérées précédemment (Chalaye et al., 2012; Heymen et al., 2010; Julien et al., 2005; Lautenbacher & Rollman, 1997; Piche et al., 2010), cette présence de comorbidités laisse présager une physiopathologie commune entre ces différentes affectations (Moisset & Bouhassira, 2007; Woolf, 2007). De fait, plusieurs observations scientifiques suggèrent également l'implication du SNC dans la physiopathologie de la VP (Giesecke et al., 2004; Mariani, 2002; Pukall et al., 2002; D. Zolnoun et al., 2006a). Effectivement, plusieurs études ont suggéré que les femmes atteintes de VP présentent des seuils de douleur thermique (Bohm-Starke et al., 2001; Sutton et al., 2009) et mécanique (Bohm-Starke et al., 2001; Pukall et al., 2002; Sutton et al., 2009), ainsi que des seuils de tolérance thermique (Sutton et al., 2009) et mécanique (Pukall et al., 2002) vulvaires anormalement bas, comparativement aux femmes asymptomatiques. Cette perception de la douleur ne se trouve pas amplifiée qu'au niveau du vestibule de la vulve (Bohm-Starke et al., 2001; Pukall et al., 2002; Sutton et al., 2009), mais également en périphérie du corps, soit au niveau du pouce, de l'avant-bras, de l'épaule (deltoïde) et de la jambe (Giesecke et al., 2004; Granot et al., 2002; Pukall et al., 2002). Ainsi, les femmes atteintes de VP pourraient donc avoir des dysfonctions du SNC en

l'occurrence à la modulation et la perception de l'influx nociceptif. En ce sens, une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a montré une augmentation de l'activité corticale chez les femmes atteintes de VP suite à l'application de stimuli mécaniques douloureux au niveau du pouce (Hampson et al., 2013). D'autre part, bien que certains chercheurs prétendent n'observer aucune altération des CPM chez les femmes atteintes de VP (Johannesson et al., 2007; Sutton et al., 2012), il est fort intéressant de mentionner que deux équipes indépendantes ont récemment démontré le contraire (Gougeon et al., 2016; Grinberg et al., 2017). Ces résultats contradictoires pourraient être liés aux différences méthodologiques entre les études lors de l'évaluation de l'efficacité des CPM. Bien que toutes les études aient utilisé le paradigme de contre-irritation basé sur l'immersion du bras dans un bain d'eau pour évaluer les CPM, les paramètres appliqués varient grandement entre les études. De fait, certains auteurs ont utilisé un stimulus test de type mécanique (Johannesson et al., 2007), thermique (Gougeon et al., 2016; Grinberg et al., 2017) ou les deux (Sutton et al., 2012). Aussi, la durée de l'application de ces stimuli test était également différente parmi les études. Dans certaines études le stimuli test était appliqué pendant une minute (Grinberg et al., 2017; Johannesson et al., 2007), deux minutes (Gougeon et al., 2016), ce qui permettait d'intégrer une mesure de sommation temporelle, alors que la durée pouvait également varier en fonction de la tolérance des participantes (Sutton et al., 2012). Les différences notables de la température du stimulus conditionnant (bain d'eau) parmi les études n'y font pas exception. Certains chercheurs ont utilisé un bain d'eau froide dont la température était fixée à 3°C (Johannesson et al., 2007), 5°C (Sutton et al., 2012) ou 10°C (Gougeon et al., 2016), alors que d'autres ont plutôt opté pour une eau chaude à 46,5°C (Grinberg et al., 2017). Enfin, bien qu'un effet de distraction ait été soulevé en lien avec l'application simultanée des stimuli test et conditionnant, certains auteurs ont quand même opté d'exécuté cette mesure de manière concomitante (avant et pendant l'immersion) (Grinberg et al., 2017; Johannesson et al., 2007), alors que d'autres ont opté de l'effectuer de manière séquentielle (avant et après immersion) (Gougeon et al., 2016) ou de manière concomitante et séquentielle (avant, pendant et après l'immersion) (Sutton et al., 2012). Avec autant de paramètres variables entre études, il est peu étonnant que les auteurs rapportent des résultats contradictoires quant à la mesure de l'efficacité des CPM chez les femmes atteintes de VP.

Cette perception amplifiée de la douleur ne semble pas être strictement liée à la composante sensoridiscriminative de la douleur, mais également impliquer son importante composante motivo-affective. Comparées aux femmes asymptomatiques, les femmes atteintes de VP présenteraient une augmentation de la densité de la matière grise au niveau de plusieurs régions impliquées dans la modulation de la douleur et reliées au stress (Schweinhardt et al., 2008), de même que des niveaux d'activation significativement plus élevés dans les cortex frontal et insulaire (Pukall et al., 2005). Selon ces études, les femmes atteintes de VP présenteraient une amplification du signal nociceptif au niveau génital, similaire à celle observée dans d'autres syndromes causant de l'hypersensibilité, vus précédemment (fibromyalgie, lombalgie, syndrome du côlon irritable). Bien que certains auteurs prétendent qu'une affectation des MECD soit à l'origine du développement de douleurs chroniques (Yarnitsky, 2015), il est toutefois difficile de statuer sur la séquence temporelle de cette affectation centrale. Cette dernière serait-elle à l'origine du développement de syndromes douloureux chroniques ou sa conséquence ?

En somme, l'état des connaissances actuelles sur la pathophysiologie de la VP permet de soupçonner une étiologie plurifactorielle, dont une altération probable des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur.

2.4. Approches thérapeutiques

Malgré le fait que la vestibulodynie soit décrite dans les ouvrages médicaux depuis plus de 100 ans (Skene, 1889), il existe, à l'heure actuelle, très peu de données probantes supportant les traitements pour cette pathologie. Ceci s'explique probablement de par son étiologie multifactorielle. En lien avec les facteurs physiopathologiques présentés, cette section traitera des principaux traitements proposés aux femmes lors du diagnostic de VP. Dans un premier temps, les approches pharmacologique et chirurgicale seront discutées, ensuite il sera question des approches psychologiques, de la rétroaction biologique, de la physiothérapie, pour terminer avec les approches électrothérapeutiques.

2.4.1. Approches pharmacologiques

Préparations topiques

L'application de préparations topiques, sous forme de crème ou de gel au niveau du vestibule de la vulve, est souvent prescrite comme traitement de première ligne aux femmes atteintes de VP. La crème de lidocaïne 5% demeure l'anesthésique topique le plus fréquemment prescrit (Stockdale & Lawson, 2014). Appliquée au niveau du vestibule de la vulve pendant la journée, au coucher ou avant une relation sexuelle, la lidocaïne a pour but de désensibiliser les terminaisons nerveuses libres de la peau ou des muqueuses pour limiter la douleur lors de la pénétration vaginale. Les anesthésiques locaux de type amide, dont fait partie la lidocaïne, agissent au niveau des canaux sodiques de la membrane nerveuse (CPHA, 2016). La lidocaïne stabiliserait la membrane neuronale en inhibant le flux ionique nécessaire au déclenchement et à la conduction de l'influx nerveux, entraînant ainsi une analgésie et une parésie locale (CPHA, 2016). L'effet anesthésiant de la lidocaïne est généralement obtenu après dix minutes d'application et est de courte durée (moins d'une demi-heure), d'où l'hypothèse de tester des protocoles d'applications répétées pendant lesquelles l'analgésique agirait sur la prolifération et la sensibilisation des nocicepteurs (Bohm-Starke et al., 2001). L'application de lidocaïne 5% (au coucher à l'aide d'une gaze maintenue en place afin de permettre l'exposition au produit durant la nuit, et ce, pendant ± 7 semaines) a été étudiée auprès de 61 femmes atteintes de VP. Dans cette cohorte prospective, Zolnoun et collaborateurs (2003) ont montré que l'application de cet analgésique topique entraînait une diminution de la douleur vulvaire évaluée sur une échelle visuelle analogue (EVA) de 100 mm et une augmentation de la capacité des femmes à avoir des rapports sexuels (D. A. Zolnoun et al., 2003). L'effet de la crème de lidocaïne 5% a également été étudié dans le cadre d'un ECR contrôlé, chez des participantes atteintes de VP. Cette étude a démontré que l'application de lidocaïne 5% (quatre fois par jour (QID) pendant 12 semaines) est moins efficace à réduire la douleur vulvaire que l'application d'une crème placebo, avec un taux de réponse de 20% et 33%, respectivement (Foster, Kotok, Huang, Watts, Oakes, Howard, et al., 2010). Cette réponse moins marquée dans cette étude pourrait être liée au fait que les femmes avaient la possibilité de diminuer la posologie de la crème analgésique en la mélangeant à une crème hydratante.

Certains résultats préliminaires suggèrent des résultats prometteurs quant à l'application d'anesthésiques topiques (Farage & Galask, 2005). Toutefois, le manque d'ECRs et plusieurs préoccupations en lien avec ces traitements existent dans la littérature (I. Goldstein et al., 2005). Par exemple, les femmes pourraient éprouver de la difficulté à appliquer la quantité appropriée de crème à l'emplacement indiqué ou subir une sensation de brûlure lors de l'application. D'autre part, lorsqu'appliqué lors des relations sexuelles, le partenaire peut également éprouver une sensation d'engourdissement du pénis en cas de contact avec l'analgésique (I. Goldstein et al., 2005; Haefner, Collins, Davis, Edwards, Foster, & Hartmann, 2005).

Afin de soulager les symptômes connexes à la douleur coïtale (ex. : brûlure, irritation, érythème), une crème de cromolyn 4% peut également être appliquée au niveau du vestibule de la vulve (trois fois par jour (TID) à QID ou au coucher). L'agent actif de ce médicament vise à stabiliser les mastocytes, cellules immunitaires localisées au niveau des tissus (Goldsby et al., 2000) qui libèrent de l'histamine et d'autres médiateurs inflammatoires lors d'une réaction d'hypersensibilité immunologique menant ainsi à une réaction anti-inflammatoire. Ainsi, la cromolyn stabiliserait l'inflammation provenant d'infections vaginales traitées et/ou récurrentes, mais pour lesquelles les changements immunitaires tissulaires demeurent présents (Nyirjesy et al., 2001). Dans le cadre d'un ECR contrôlé à double insu mené chez des participantes atteintes de VP, aucune différence statistique n'a été démontrée en ce qui a trait à la réduction des symptômes suivant l'application de la crème cromolyn (réduction de 54%) et la crème placebo (réduction de 38%) (Nyirjesy et al., 2001). Dans cette étude, les auteurs n'ont toutefois pas évalué l'intensité de la douleur sur une échelle numérique (ÉN), mais plutôt les symptômes liés à la douleur vulvaire, tels que la démangeaison, l'irritation et la sensation de brûlure sur des échelles allant de 0 «aucun» à 3 «grave».

Certains auteurs ont également comparé l'application topique de nifédipine 0,2% ou 0,4% à une crème placebo (QID pendant 6 semaines) pour contrôler la douleur vulvaire des femmes atteintes de vestibulodynie. Ils se sont basés sur les similitudes entre la VP et les fissures anales chroniques, toutes deux caractérisées par une hypertonie musculaire (Martel, 2002) et une infiltration inflammatoire accrue, pour proposer l'utilisation de la

nifédipine (Jonas & Scholefield, 2001). La nifédipine est un antagoniste des canaux calciques qui permet le relâchement de la tension musculaire (ex. : sphincter anal, muscle constricteur de la vulve), renversant ainsi l'ischémie causée au niveau de la muqueuse, pour ultimement favoriser la guérison des tissus lésés (Jonas & Scholefield, 2001; Martel, 2002). Cet ECR à double insu a cependant démontré une réduction de la douleur vulvaire similaire dans chacun des groupes de traitement, lorsqu'évaluée sur une EVA de 100 mm et via le test du coton-tige, suggérant que la nifédipine n'est pas efficace pour traiter la douleur vulvaire (Bornstein et al., 2010).

D'autres préparations topiques telles que la nitroglycérine (Walsh et al., 2002) ou des crèmes à base d'œstrogène (Eva et al., 2003), de gabapentin (Boardman et al., 2008), d'amitriptyline 2% (Pagano & Wong, 2012), de capsaïcine 0.025% (Murina et al., 2004; Steinberg et al., 2005) ou de ketoconazole 2% (Morrison et al., 1996) ont démontré une efficacité à traiter la douleur chez une portion de femmes atteintes de VP. Étant donné que leur efficacité n'a pas été déterminée au moyen d'ECRs, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

En somme, l'application de lidocaïne réduirait la douleur vulvaire dans certaines études, alors que les crèmes anti-inflammatoires et les antagonistes des canaux calciques ne semblent pas efficaces. Bien que certaines femmes semblent bénéficier de ces traitements topiques, la plupart de ces observations reposent sur des études prospectives, pour lesquelles la réalisation d'ECRs contrôlées sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Médicaments systémiques

La prescription d'antidépresseurs est également très fréquente chez les femmes atteintes de VP. En plus de diminuer les symptômes dépressifs causés par cette condition douloureuse chronique, les antidépresseurs produisent des effets antalgiques indépendants (Mico et al., 2006). De fait, les antidépresseurs tricycliques dont l'action est principalement sérotoninergique et noradrénergique (Mico et al., 2006), auraient aussi pour effet de bloquer les canaux sodiques responsables du déclenchement du potentiel d'action neuronal, tout comme c'est le cas de certains anticonvulsivants, ce qui pourrait expliquer leur effet analgésique (Lenkey et al., 2006). Lorsque prescrite à faible dose, l'amitriptyline (antidépresseur tricyclique) semble efficace pour réduire la douleur vulvaire autant chez les

femmes atteintes de VP que de vulvodynie (Reed et al., 2006), alors que la desipramine (antidépresseur tricyclique) ne semble pas plus efficace que le traitement placebo dans un ECR réalisé auprès de 112 atteintes de VP (Foster, Kotok, Huang, Watts, Oakes, & Howard, 2010), même si l'intensité de la douleur a été évaluée sur une ÉN à 11 niveaux dans chacune de ces études. Bien que moins efficace dans le traitement de la douleur chronique que les antidépresseurs tricycliques, selon une revue des connaissances scientifiques actuelles, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), dont fait partie la fluoxétine, peuvent aussi être prescrits pour soulager la douleur vulvaire (Pukall et al., 2007). Tel que mentionné dans les sections précédentes, la sérotonine est un neurotransmetteur impliqué dans les MECD du tronc cérébral. En limitant sa recapture, la sérotonine est présente en plus grande quantité au niveau de l'espace synaptique, ce qui augmente la réponse neuronale, et entraîne, par le fait même, une inhibition de la transmission spinale des messages nociceptifs (Mico et al., 2006). Cependant, les ISRS sont généralement utilisés pour le traitement de la vulvodynie généralisée et non de la VP (Pukall et al., 2007). Par le fait même, dans leur revue de la littérature, Pukall et collaborateurs (2007) concluent que peu de connaissances sont établies au sujet de l'efficacité des ISRS dans la gestion de la douleur chez les femmes atteintes de VP.

L'une des classes de médicaments les plus utilisés pour contrôler la douleur neurogène sont les modulateurs des canaux ioniques qui agissent directement au niveau de l'activité membranaire. L'activité antalgique de ces médicaments (appelés anticonvulsivants puisqu'ils ont été développés pour contrôler l'épilepsie), relève de la régulation entre l'inhibition et l'activation de l'excitabilité neuronale du SNC (Pineyro & Azziz, 2005). L'action des anticonvulsivants se fait en modulant l'activité des canaux sodiques, calciques ou potassiques ou encore en augmentant l'activité des récepteurs GABAergiques (ex. : gabapentin, prégabalin) (Dickenson et al., 2002). Basées sur les connaissances scientifiques actuelles, trois lignes directrices considèrent le gabapentin comme traitement de premier choix pour la douleur neurogène (Attal et al., 2006; Dworkin et al., 2007; Moulin et al., 2007). Outre l'efficacité rapportée du prégabalin dans une étude de cas réalisée auprès d'une femme de 62 ans atteinte de vulvodynie réfractaire aux traitements empiriques depuis 20 ans (Jerome, 2007), les observations rapportées lors d'une étude

prospective menée auprès de 17 femmes (Ben-David & Friedman, 1999) et d'une étude rétrospective incluant 152 patientes (Harris et al., 2007), suggèrent que le gabapentin est une approche de traitement efficace pour la vulvodynie. Or, dans les trois études précédentes, l'efficacité du traitement se basait sur une évaluation catégorique du niveau de soulagement tel qu'«excellent», «bon», «faible» ou «aucun», ou des symptômes liés à la condition, tels que la «sensation de brûlure», «démangeaison», «dyspareunie» ou l'«écoulement vaginal». Toutefois, l'efficacité des anticonvulsivants n'a pas été testée de manière empirique chez les femmes atteintes de VP (Andrews, 2011).

Bien que la voie d'administration des antidépresseurs et des anticonvulsivants soit simple, ces médicaments doivent être prescrits et consommés avec prudence (Stockdale & Lawson, 2014). Les preuves actuelles telles que recensées dans une revue systématique récente demeurent insuffisantes pour appuyer la recommandation des antidépresseurs pour le traitement de la VP (Leo & Dewani, 2013). Les effets indésirables de ces médicaments sont notables. Mentionnons à ce titre, la fatigue, des troubles de vigilance, la dyskinésie, des syndromes parkinsoniens, des nausées, de l'anxiété, une baisse de libido, des étourdissements, de l'ataxie et des troubles de l'humeur (CPHA, 2016).

Les médicaments systémiques prescrits pour contrôler la douleur vulvaire ne ciblent pas seulement le SNC. En effet, un traitement antifongique oral, comme le ketoconazole ou le fluconazole peut être prescrit aux femmes ayant des infections vaginales répétitives à *Candida* (Sobel, 1986), car l'association entre la présence de VP et d'infections vaginales récurrentes persiste depuis longtemps (Haefner, 2007). Lors d'une étude prospective, Pagano (1999) a évalué l'efficacité d'un protocole de gestion de la douleur combinant l'application de crème de xylocaïne 5% à l'un des traitements oraux suivants :

- 1) antifongique oral : kétoconazole 200 mg (chaque jour) ou fluconazole 150 mg (chaque semaine),
- 2) antidépresseur tricyclique : amitriptyline 10 mg à 75 mg, ou
- 3) anticonvulsivant : carbamazépine 100mg (TID au coucher) sur une période de six mois (Pagano, 1999).

Les résultats ont rapporté un taux de succès (réponse positive associée au traitement en présence d'une réduction d'un niveau de l'importance de la douleur lors des relations sexuelles) de 67% pour le traitement accompagné d'un antifongique oral, de 60% avec l'amitriptyline et de 13% avec le carbamazépine. Or, un

ECR contrôlé réalisé par Bornstein et collaborateurs (2000) a plutôt démontré qu'il n'y avait pas de différence significative entre la prise de fluconazole 150 mg (per os chaque semaine pendant 6 mois) et un traitement placebo, avec des taux de réussite atteignant respectivement 15% et 30% (Bornstein et al., 2000). Dans cette étude, les auteurs ont rapporté une réussite du traitement lorsque la patiente jugeait avoir obtenu une réponse satisfaisante au traitement reçu, plutôt que de rapporter un niveau quantifiable de douleur.

Les études évaluant l'efficacité des médicaments systémiques dans le traitement de la douleur vulvaire comportent plusieurs lacunes méthodologiques, dont l'absence de groupes contrôles ou comparatifs et l'absence d'évaluation de l'adhérence au traitement. De plus, la plupart des études ne sont ni randomisées, ni à double insu et définissent rarement, à priori, les paramètres de leur succès thérapeutique (Bornstein et al., 2000; Foster, Kotok, Huang, Watts, Oakes, & Howard, 2010). Par conséquent, les résultats issus de la plupart de ces études doivent être interprétés avec diligence. De fait, seulement deux ECRs ont évalué l'efficacité d'un antidépresseur tricyclique et du fluconazole pour traiter la douleur vulvaire associée à la VP, desquels les résultats obtenus semblent négatifs.

Injectations

Certains médicaments injectables peuvent aussi être prescrits pour traiter la douleur vulvaire. De fait, la toxine botulinique A (Botox^{MD}), une toxine très puissante sécrétée par la *Clostridium Botulinum* (bactérie responsable du botulisme), est utilisée pour sa capacité d'engendrer une parésie neuromusculaire (Dressler & Adib Saberi, 2005). Lorsqu'injectée dans un muscle hyperactif, la parésie induite produit une réduction du diamètre du muscle cible (Dressler & Adib Saberi, 2005). Alors que lorsque le muscle ciblé est hypertrophié, dû à une hyperactivité de longue durée, la parésie induite par l'injection de Botox^{MD} pourrait diminuer son activité et son diamètre (Dressler & Adib Saberi, 2005). De fait, le Botox^{MD} est couramment utilisé en clinique médico-esthétique pour supprimer l'hypertonie de certains muscles du visage qui mènent à la formation de rides d'expression (rides du front et de la patte d'oie). Ainsi, injecté à faible dose au niveau du vestibule de la vulve, du périnée ou du muscle releveur de l'anus (*levator ani muscle*), le Botox^{MD} réduirait l'hypertonie de certains muscles du plancher pelvien (Bertolasi et al., 2009; H. Yoon et al., 2007). Dans une étude de cas, deux patientes atteintes de douleur

vulvaire réfractaire à plusieurs modalités de traitement ont rapporté un soulagement complet de leurs symptômes deux à sept jours après l'injection de Botox^{MD}, évalué sur une échelle de douleur à six niveaux allant de 0 «aucune douleur» à 6 «douleur continue», et dont l'effet bénéfique a perduré jusqu'à six mois après l'injection (Romito et al., 2004). Toutefois, les injections effectuées par Brown et collaborateurs (2006) auprès de deux participantes atteintes de VP ont eu des effets beaucoup plus modestes, alors que les auteurs ont plutôt utilisé une ÉVA de 10 cm pour mesurer l'intensité de la douleur coïtale (C. S. Brown et al., 2006). Dykstra et Presthus (2006) ont mené une étude pilote auprès de 19 participantes atteintes de VP qui ont rapporté une réduction significative et soutenue de leur douleur vulvaire pendant une période de 8 à 14 semaines après l'injection de Botox^{MD} (Dykstra & Presthus, 2006). Il est à noter que douze d'entre elles avaient reçu un dosage plus élevé, conduisant à une plus grande réduction de la douleur et à un effet plus durable. Enfin, un ECR mené auprès de 64 femmes a démontré que lorsque comparé à une injection placebo, le Botox^{MD} ne réduirait pas la douleur, n'améliorait pas la fonction sexuelle et n'aurait aucun impact sur la qualité de vie des participantes (Petersen et al., 2009). Les résultats mitigés obtenus dans ces trois études de cas s'expliquent probablement par le fait que le dosage, ainsi que la technique optimale d'injection de la toxine botulinique A restent encore à déterminer et à standardiser, et que l'efficacité du traitement était parfois rapportée à partir d'outils de mesure non validés. Toutefois, les résultats issus de l'ECR présenté ne sont guère plus encourageants.

D'autre part, les injections de Botox^{MD} ne viennent pas sans effets secondaires. À la suite des injections, les patientes peuvent présenter une perte du contrôle du sphincter pelvien, une incontinence fécale et une incapacité à contrôler les flatulences (Abbott et al., 2006). De plus, ces traitements s'avèrent très dispendieux et nécessitent plusieurs injections. Compte tenu du peu d'efficacité noté, de la durée d'action limitée à trois mois et de la présence d'effets indésirables considérables, ce type de traitement est moins fréquemment utilisé (Stockdale & Lawson, 2014).

2.4.2. Approche chirurgicale

La chirurgie est de loin la modalité de traitement la plus documentée dans les écrits scientifiques pour traiter la VP. La vestibulectomie, aussi appelée périnéoplastie modifiée, est un type d'intervention chirurgicale consistant en l'excision de l'hymen postérieur et de

la muqueuse douloureuse du vestibule antérieur et postérieur sur une profondeur d'environ deux à cinq millimètres. Au besoin, la muqueuse vaginale peut être mobilisée et abaissée afin de recouvrir la région excisée et retenue en place par des points de suture (Friedrich, 1987; Kehoe & Luesley, 1999; Marinoff & Turner, 1991). Cette chirurgie est généralement recommandée pour les femmes ayant d'importants symptômes soutenus liés à la VP et pour celles qui ont tenté plusieurs modalités de traitement, sans toutefois atténuer leur douleur vulvaire (Bergeron, Binik, et al., 1997; Reed, 2006). La vestibulectomie est le type d'intervention chirurgicale la plus étudiée, et celle qui possède le plus haut taux de succès rapporté pour traiter la VP, avec des taux de réussite excédant les 60% (Bergeron, Binik, et al., 1997). Or, ces conclusions sont affaiblies par de multiples failles méthodologiques, dont l'absence de groupes contrôles dans la plupart des études, l'utilisation de devis rétrospectifs et d'outils de mesure rudimentaires de la douleur ou non-spécifiés.

Il existe également deux autres types d'interventions chirurgicales, soit la périnéoplastie originale de Woodruff et Parmley (1983), technique très peu utilisée aujourd'hui, qui consiste à allonger l'excision jusqu'au périnée (Woodruff & Parmley, 1983), et la vestibulectomie modifiée, qui pour sa part limite l'excision au niveau de la fourchette postérieure du vestibule (Goetsch, 1996). L'utilisation de ces techniques par laser est controversée (Bergeron, Binik, et al., 1997) en raison des effets potentiellement aggravants qui y sont associés (Marinoff & Turner, 1991; M. McKay, 1992). Pour cette raison, très peu d'études ont évalué l'efficacité de ces deux techniques chirurgicales (Bergeron, Binik, et al., 1997).

Dans le cadre d'études rétrospectives, plusieurs auteurs ont démontré une amélioration globale de la dyspareunie chez 63% (Bergeron, Bouchard, et al., 1997), 90% (Gaunt et al., 2003) et 94% (Chaim et al., 1996) des femmes ayant subi une vestibulectomie, lorsqu'évaluée sur une échelle numérique allant de 1 «aucune amélioration» à 5 «soulagement complet», à partir d'un questionnaire maison noté sur un total maximum de 15 points et le soulagement des symptômes liés à la VP, respectivement. En plus de réduire la douleur lors des relations sexuelles, cette technique chirurgicale a permis d'améliorer la fonction sexuelle (Bergeron, Bouchard, et al., 1997) et les effets ont perduré au moins deux ans et demi après la chirurgie (Bergeron et al., 2008). Toutefois, Bergeron et collaborateurs

(1997) rapportent que parmi les 38 participantes à l'étude, une a indiqué que sa douleur s'était empirée à la suite de la chirurgie et deux autres ont rapporté une réapparition des symptômes, alors que la chirurgie avait été initialement efficace (Bergeron, Bouchard, et al., 1997). Par ailleurs, l'étude de Traas et collaborateurs (2006), incluant un nombre de participantes plus élevé, démontre que 62% des femmes rapportent ne plus avoir aucune douleur et 73% sont satisfaites de leur vie sexuelle à la suite de la vestibulectomie (Traas et al., 2006). Dans cette même étude, 39% des participantes mentionnent toutefois avoir eu des complications à long terme après la chirurgie, dont la plus fréquente étant une diminution de la lubrification vaginale (Traas et al., 2006).

Une des rares études à inclure un groupe sans traitement est celle de Granot et collaborateurs (2004), dans laquelle les participantes devaient choisir entre la vestibulectomie ou un des trois traitements non chirurgicaux proposés, soit : 1) la rétroaction biologique EMG, 2) la thérapie cognitivo-comportementale, 3) l'utilisation d'un agent hypoallergénique ou 4) aucun traitement (Granot et al., 2004). Les résultats de cette étude démontrent que 79% des participantes ayant reçu une vestibulectomie rapportent une réduction significative de leur douleur vulvaire, alors que ce taux de succès chute à 48% pour les participantes ayant reçu un traitement non chirurgical et à 12% pour celles n'ayant reçu aucun traitement (Granot et al., 2004). Malgré le fait que ces résultats soient intéressants, les participantes du groupe de traitement non chirurgical n'ont pas toutes reçu le même traitement, rendant impossible de distinguer le succès attribuable à chacun des traitements choisis.

L'efficacité de la chirurgie pour réduire la douleur lors des relations sexuelles a également été évaluée au moyen d'ECRs. Bergeron et collaborateurs (2001) ont comparé l'efficacité de la vestibulectomie à deux autres approches thérapeutiques, soit la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et la rétroaction biologique (Bergeron, Binik, Khalife, Pagidas, Glazer, Meana, et al., 2001). La TCC vise à remplacer les idées négatives et les comportements inadaptés par des pensées et des réactions en harmonie avec la réalité (Bergeron & Lord, 2003). Elle sera plus longuement discutée ci-dessous, dans la section portant sur les approches psychologiques. Pour sa part, la rétroaction biologique est une technique d'entraînement visant à améliorer le contrôle des réponses physiologiques,

dont les muscles volontaires. Cette modalité de traitement sera également traitée un peu plus loin sous la rubrique rétroaction biologique. Bien que les trois traitements étaient associés à des réductions significatives de la douleur et à une amélioration de la fonction sexuelle et psychologique lors de l'évaluation post-traitement et au suivi six mois post-traitement, les femmes du groupe vestibulectomie ont rapporté une réduction plus importante de la douleur. Suite à leur vestibulectomie, 68% des participantes ont indiqué avoir un soulagement complet ou significatif de leur douleur. Malgré ces résultats encourageants, 9% des participantes ayant accepté la chirurgie ont rapporté que leur douleur s'était aggravée au suivi, alors qu'aucune détérioration de la douleur n'avait été signalée par les participants des deux autres groupes. Les résultats de cette étude permettent de valider que la vestibulectomie est une option de traitement intéressante pour les femmes atteintes de VP. Il est toutefois important de mentionner que 24% des participantes assignées au groupe vestibulectomie ont préféré ne pas se soumettre à la chirurgie. Pour cette raison, les chercheurs recommandent que ces résultats soient interprétés avec prudence (Bergeron, Binik, Khalife, Pagidas, Glazer, Meana, et al., 2001), d'autant plus que la chirurgie semble aussi efficace que la TCC et la rétroaction biologique pour réduire la douleur lors des relations sexuelles, et ce, deux ans et demi après l'intervention (Bergeron et al., 2008).

Étant donné le caractère invasif et les risques inhérents à la chirurgie (ex. : hémorragie, infection, augmentation des douleurs) et les autres traitements efficaces disponibles, cette modalité thérapeutique est à considérer en dernier recours (Bergeron, Binik, Khalife, Pagidas, Glazer, Meana, et al., 2001). D'autre part, avant de considérer l'intervention chirurgicale, l'équipe soignante doit d'abord déterminer si la patiente est une bonne candidate. Ainsi, Tommola et collaborateurs (2010) ont rapporté que les patientes souffrant de dyspareunie secondaire ont des taux d'amélioration supérieurs après la chirurgie, comparativement aux patientes souffrant de dyspareunie primaire ou affligées par une autre douleur idiopathique (Tommola et al., 2010).

La vaste majorité des études portant sur l'efficacité de l'intervention chirurgicale comportent également plusieurs lacunes méthodologiques, dont l'absence d'un groupe contrôle ou d'un groupe comparatif, l'absence de mesure de la douleur pré-traitement et

l'absence du double insu lors de l'évaluation de la douleur (Landry et al., 2008). Il est aussi difficile de comparer les études entre elles, puisque les périodes de suivis varient non seulement d'une étude à l'autre, mais aussi à l'intérieur des études elles-mêmes. D'autre part, plusieurs études mentionnent que certaines participantes ont reçu d'autres formes de traitement entre la chirurgie et le suivi post-traitement, ce qui rend impossible de distinguer l'efficacité de la chirurgie des autres traitements reçus (Landry et al., 2008).

Étant donné les lacunes méthodologiques inhérentes aux résultats obtenus, les risques associés à la chirurgie et les effets à long terme peu convaincants, l'intervention chirurgicale devrait être tentée qu'en dernier recours. Lorsque d'autres options thérapeutiques disponibles, présentées subséquemment, telles que les approches psychologiques, la rétroaction biologique, la physiothérapie et les approches électrothérapeutiques ont échoué (De Andres et al., 2016).

2.4.3. Approches psychologiques

Thérapie cognitivo-comportementale

Depuis plus de trente ans, un grand nombre de techniques psychologiques ont été étudiées dans le traitement de la douleur chronique (Turner & Chapman, 1982). Certaines approches psychologiques, dont la TCC ont fait l'objet d'études empiriques en lien avec le traitement de la douleur vulvaire chez les femmes atteintes de VP. Les objectifs en lien avec cette modalité de traitement sont multiples et incluent des méthodes visant à augmenter la capacité d'adaptation, la fonction sexuelle et diminuer la dyspareunie (Pukall et al., 2007). Plus spécifiquement, les techniques comprennent une restructuration cognitive des mauvaises pensées reliées à la douleur, de la relaxation, des exercices de respiration et l'identification des besoins sexuels (Bergeron & Lord, 2003). Une étude de Bergeron et collaborateurs (2001) a montré que la TCC est efficace pour augmenter la fonction sexuelle et psychologique, et diminuer la douleur vulvaire chez les femmes atteintes de VP (Bergeron, Binik, Khalife, Pagidas, Glazer, & Meana, 2001). Tel que mentionné précédemment, le fait que la TCC soit aussi efficace que la vestibulectomie pour réduire la douleur lors des relations sexuelles deux ans et demi après l'intervention est probablement lié à des facteurs psychosociaux prédisposant à la douleur coïtale, que la chirurgie seule ne peut adresser (Bergeron et al., 2008). Cette hypothèse est fort probable, étant donné que la

composante affective semble être autant impliquée, sinon voire plus importante que la composante sensoridiscriminative dans la gestion de la douleur vulvaire (Flanagan et al., 2015). De plus, les patientes pourraient certainement bénéficier d'approches combinées (psychologique et physiologique), d'autant plus que les approches psychologiques peuvent indirectement agir sur la composante physiologique (ex. : technique de relaxation menant à une diminution de la tension musculaire).

D'autre part, une étude quasi-randomisée n'a démontré aucune différence entre le groupe de femmes ayant reçu une thérapie comportementale combinée à une chirurgie du vestibule et le groupe n'ayant reçu qu'une thérapie comportementale, quant à la diminution de leur douleur vulvaire (Weijmar Schultz et al., 1996). Il est intéressant de mentionner que 82% des femmes ayant participé à la partie non randomisée de l'étude ont choisi de recevoir la thérapie comportementale sans l'accompagner de la chirurgie et que les auteurs ont évalué l'amélioration des symptômes sur une échelle allant de 1 «disparition» à 5 «aggravation» de la plainte de douleur plutôt que l'intensité de la douleur (Weijmar Schultz et al., 1996). Outre le temps nécessaire à consacrer aux séances et le coût de ces dernières, la TCC, ainsi que d'autres approches comportementales ou formes de psychothérapie et de psychoéducation peuvent représenter une avenue de traitement intéressante comportant peu de risques (Landry et al., 2008).

2.4.4. Rétroaction biologique

La rétroaction biologique, connue également sous le nom de *biofeedback*, est une technique d'entraînement permettant à l'individu de gagner un certain contrôle volontaire sur sa musculature (M. Morin, M. S. Carroll, et al., 2017). Les femmes souffrant de douleur vulvaire semblent avoir une hypertonie (tension musculaire) des muscles du plancher pelvien (Gentilcore-Saulnier et al., 2010; M. Morin et al., 2014; M. Morin, Y. M. Binik, et al., 2017; Reissing et al., 2004), une flexibilité et une capacité de relaxation des muscles du plancher pelvien plus faible que les femmes saines (Gentilcore-Saulnier et al., 2010; M. Morin et al., 2014; M. Morin, Y. M. Binik, et al., 2017). Selon une hypothèse émise par certains chercheurs, l'hypertonie musculaire soutenue produirait une ischémie locale menant à une atrophie et dégénérescence des fibres musculaires (Flor & Turk, 1984) pouvant stimuler la libération de neuropeptides pronociceptifs menant à une hyperalgésie (D. Zolnoun et al., 2006b).

L'électromyographie (EMG), soit l'étude fonctionnelle musculaire liée à l'analyse du signal électrique généré par les muscles en contraction (Basmajian & Luca, 1985), est la technique la plus fréquemment employée pour la rééducation des muscles du plancher pelvien. Concrètement, des électrodes de surface disposées sur une sonde intra-vaginale ou encore des électrodes externes apposées en externe sur le périnée enregistrent l'activité électrique produite lors de la dépolarisation des fibres musculaires. L'activité EMG est ensuite retransmise simultanément sur un moniteur. Deux études prospectives ont montré une diminution de la douleur vulvaire suite à un traitement de *biofeedback* EMG (Glazer et al., 1995; E. McKay et al., 2001). Cette technique s'est aussi montrée efficace au cours de deux ECRs qui ont démontré une réduction significative de la dyspareunie et une augmentation significative de la fonction sexuelle chez les femmes atteintes de VP (Bergeron, Binik, Khalife, Pagidas, Glazer, Meana, et al., 2001; Danielsson et al., 2006). Toutefois, l'étude de Danielsson et collaborateurs (2006) a démontré une augmentation significative des seuils de douleur, de la qualité de vie et de la fonction psychosexuelle des participantes dans chacun des groupes de traitement à l'étude, soit l'application de lidocaïne 5% topique et le *biofeedback*, suggérant que ces deux modalités de traitement ciblent des mécanismes d'action différents impliqués dans la douleur vulvaire (Danielsson et al., 2006).

En plus d'être efficace dans le traitement de la douleur lors des relations sexuelles chez les patientes souffrant de VP, l'utilisation de l'appareil EMG munie d'une sonde intra-vaginale est sécuritaire (Dionisi et al., 2008) et peut être acheté par les patientes. Il est toutefois important de noter que ces études ont rencontré des problèmes d'adhérence au traitement, puisqu'un peu moins de 57% des participantes ont suivi les exercices de *biofeedback* à domicile, alors que 65% et 95% ont respectivement suivi le traitement de TCC et de lidocaïne de manière adéquate (Bergeron, Binik, Khalife, Pagidas, Glazer, & Meana, 2001; Danielsson et al., 2006). Par ailleurs, le programme d'exercices à domicile proposé était très exigeant, puisqu'il requérait l'insertion de la sonde vaginale deux ou trois fois par jour pendant 20 minutes (Bergeron, Binik, Khalife, Pagidas, Glazer, & Meana, 2001; Danielsson et al., 2006). Une récente revue systématique propose également que les taux de réussite et d'adhésion seraient plus élevés si les patientes bénéficiaient d'un traitement de

physiothérapie multimodale plutôt qu'un traitement de biofeedback seul (M. Morin, M. S. Carroll, et al., 2017).

2.4.5. Physiothérapie

La rééducation des muscles du plancher pelvien et du périnée (pelvi-périnéale), un domaine de la physiothérapie visant à traiter les problèmes de santé liés au fonctionnement des appareils génitaux, serait capable de traiter la dyspareunie (Bergeron & Lord, 2003; M. Morin, M. S. Carroll, et al., 2017). L'objectif principal de la physiothérapie pelvi-périnéale est de rétablir le bon fonctionnement du plancher pelvien en 1) augmentant la sensibilisation et la proprioception des muscles, 2) améliorant la discrimination et la relaxation musculaire, 3) normalisant le tonus musculaire, 4) augmentant l'élasticité des tissus à l'entrée du vagin, tout en désensibilisant la zone douloureuse (Travell, 1983), et 5) diminuant la peur liée à la pénétration vaginale (Bergeron & Lord, 2003). Les traitements de physiothérapie pour la VP comprennent généralement les éléments suivants: un enseignement d'exercices (contraction, relaxation, dilatation) (Kegel, 1948; M. Morin, M. S. Carroll, et al., 2017), des thérapies manuelles (étirements, massages, désensibilisation et mobilisation des muscles du plancher pelvien), des séances de rétroaction biologique EMG et des traitements d'électrothérapie, dont le TENS conventionnel (Bergeron et al., 2002; M. Morin, M. S. Carroll, et al., 2017).

Un récent ECR a évalué l'efficacité d'un traitement de physiothérapie pelvi-périnéale dans le traitement de la douleur lors des relations sexuelles chez les patientes atteintes de VP (M. Morin et al., 2015). Cet essai a permis de démontrer qu'un traitement multimodal de physiothérapie réduirait de manière significative la douleur lors des relations sexuelles lorsque comparé à l'application topique de lidocaïne au niveau du vestibule au coucher.

Les autres études prospectives disponibles ont également démontré des résultats encourageants. De fait, Bergeron et collaborateurs (2002) ont démontré que 51% des femmes atteintes de VP ont rapporté une amélioration significative de leur dyspareunie suite à un traitement de physiothérapie pelvi-périnéale (incluant des séances de rétroaction biologique EMG) (Bergeron et al., 2002). L'étude de McKay et collaborateurs (2001) abonde également en ce sens, puisqu'elle révèle qu'à la suite d'un traitement de physiothérapie pelvi-périnéale combiné à des séances de rétroaction biologique EMG, 83%

des femmes atteintes de VP ont indiqué avoir une diminution significative de leur douleur vulvaire et 83% d'entre elles ont même retrouvé une vie sexuelle active suite au traitement (E. McKay et al., 2001). De plus, après seulement huit traitements de physiothérapie, dix femmes sur treize ont noté une réduction significative de l'intensité de leur douleur lors des relations sexuelles (Goldfinger et al., 2009). Il est toutefois important de noter que dans leurs études, Bergeron et collaborateurs (2002), de même que McKay et collaborateurs (2001) ont respectivement utilisé des outils de mesure non validés, telles que des échelles numériques allant de 1 «beaucoup détériorée» à 7 «soulagement complet» et de 1 «moins» à 10 «plus» pour mesurer l'intensité de la douleur lors des relations sexuelles (Bergeron et al., 2002; E. McKay et al., 2001).

L'avantage principal de suivre un programme de physiothérapie pelvi-périnéale, comparativement à une thérapie en sexologie vient du fait que les patientes bénéficient de la supervision directe d'un professionnel de la santé spécialisé dans le traitement des muscles du plancher pelvien (Bergeron et al., 2002). Tout comme pour la TCC, les points négatifs des traitements de physiothérapie se limitent au temps nécessaire à consacrer aux séances (Bergeron et al., 2002).

2.4.5. Approches électrothérapeutiques

Les approches électrothérapeutiques ont suscité un intérêt grandissant pour les chercheurs au cours des quarante dernières années (Thibaut et al., 2013). Bien que l'efficacité de certains traitements de neurostimulation soit bien documentée pour diverses conditions douloureuses chroniques (Cruccu et al., 2016; Lefaucheur et al., 2008; O'Connell et al., 2011), cette modalité demeure peu étudiée pour le traitement de la VP.

TENS conventionnel

L'une des modalités émergentes de traitement dans le domaine de la neurostimulation ciblant la VP est le TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) conventionnel. Cette modalité de traitement consiste à générer une stimulation à haute fréquence (50-100 Hz), mais de basse intensité (suffisante pour produire une paresthésie sans provoquer de douleur) via l'application d'électrodes au niveau de la région à traiter (Woolf & Thompson, 1994). Les mécanismes neurophysiologiques recrutés par cette approche reposent sur la théorie du portillon de Melzack et Wall (Melzack & Wall, 1965) présentée

précédemment, selon laquelle la stimulation des grosses fibres non nociceptives afférentes (A-bêta) produirait une inhibition des petites fibres nociceptives (A-delta et C) en bloquant ces dernières via l'activation d'un interneurone inhibiteur, situé au niveau de la *substantia gelatinosa* de la moelle (Millan, 1999).

Un ECR réalisé auprès de quarante participantes atteintes de VP a démontré que le TENS (fixé à des paramètres qui s'apparentent à ceux du TENS conventionnel), appliqué au moyen d'une sonde intra-vaginale ciblant l'entrée vaginale (20 mm de profondeur), diminue la douleur vulvaire lors des relations sexuelles et améliore la fonction sexuelle de manière significative, avec un effet soutenu d'au moins trois mois après le traitement, lorsque comparé à un traitement de TENS simulé (Murina et al., 2008). Une récente étude prospective réalisée auprès de femmes atteintes de VP réfractaires à plusieurs modalités de traitements abonde dans le même sens, bien que le TENS complémentait la thérapie déjà utilisée par la patiente et des électrodes adhésives positionnées de part et d'autre de l'orifice vaginal aient été utilisées plutôt qu'une sonde (Vallinga et al., 2015).

De fait, bien que le TENS semble être une technique de neurostimulation non invasive prometteuse pour les femmes ayant tenté plusieurs modalités de traitement infructueuses, il est difficile de conclure en une réelle efficacité du TENS due à la combinaison simultanée d'autres traitements dans ces études.

Neurostimulation sacrée

Peu de temps après la publication de la théorie du portillon de Melzack et Wall (1965), Shealy et collaborateurs (1967) ont proposé la stimulation de la corne postérieure de la moelle épinière par électrodes implantées comme traitement de la douleur chronique diffuse (Melzack & Wall, 1965; Shealy et al., 1967). La neurostimulation sacrée est une approche invasive reposant sur l'implantation chirurgicale d'un dispositif stimulant la racine postérieure de certains nerfs sacrés (responsables du contrôle des systèmes urinaire, fécal et des muscles du plancher pelvien), à partir d'un générateur d'impulsions électriques alimenté par une batterie (Uludag et al., 2004), un peu à la manière d'un défibrillateur cardiaque (*pacemaker*). La neuromodulation sacrée a été approuvée par la *Food and Drug Administration* des États-Unis dans le traitement de l'incontinence fécale ou urinaire chez les patients qui ne peuvent pas tolérer des traitements plus conservateurs (Siegel et al.,

2014). Les études d'implantation d'un neurostimulateur sacré (Ex. : InterStim^{MD}) chez les femmes atteintes de douleur vulvaire sont encore embryonnaires. Son mécanisme d'action n'étant pas clairement défini, il a été suggéré qu'une stimulation répétée des nerfs sacrés réinitialiserait la réponse centrale de la douleur en modifiant la densité des fibres nerveuses nociceptives situées dans la région vulvaire (Ramsay et al., 2009). Cette approche de neurostimulation repose donc sur l'idée que la VP pourrait être liée à une augmentation de la densité de fibres nerveuses au niveau du vestibule de la vulve (Bohm-Starke et al., 2001), une anomalie au niveau du SNC (voie spinothalamique), ce qui les prédisposerait à la douleur neurogène chronique, mais également sur le fait que la cause de cette douleur vulvaire n'est pas identifiable (Ramsay et al., 2009). L'efficacité de l'implantation d'un neurostimulateur (nerfs sacrés S4 ou S3) pour réduire la douleur vulvaire a respectivement été décrite dans des études de cas, soit une femme atteinte de vulvodynie (Nair et al., 2008) et une autre atteinte de VP (Ramsay et al., 2009).

Ce traitement expérimental invasif comporte cependant plusieurs risques, dont ceux liés à l'anesthésie générale, la migration du neurostimulateur, les infections, le choc spinal transitoire, la dysfonction du stimulateur nécessitant une reprise chirurgicale et/ou son explantation (Bendersky & Yampolsky, 2014). À ce jour, la neurostimulation sacrée n'est pas encore homologuée par Santé Canada pour cette indication et n'est accessible que par le biais d'études cliniques.

Stimulation transcrânienne par courant direct

La stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) est, pour sa part, une technique de neurostimulation non invasive qui ne requiert aucune chirurgie (Rosen et al., 2009). Ce traitement s'administre via la transmission d'un faible courant électrique par l'application de larges électrodes au niveau du cuir chevelu. Le courant administré permet d'augmenter ou de diminuer l'excitabilité neuronale de la région ciblée (Zaghi et al., 2009a). Ainsi, la stimulation anodique permet d'augmenter l'excitabilité des neurones situés sous l'électrode, alors que la stimulation cathodique permet, au contraire, de la diminuer (Rosen et al., 2009). La modulation neuronale induite par la tDCS ne conduirait pas seulement à la facilitation ou l'inhibition de cellules corticales, mais également de zones cérébrales plus profondes et plus éloignées, dont la substance grise périaqueducale, l'insula et le thalamus,

connus pour être impliqués dans la modulation de la douleur (Vaseghi et al., 2014). D'autre part, certains auteurs ont récemment soulevé la possibilité que certaines techniques de stimulation transcrânienne, dont la tDCS, jouent également un rôle dans l'activation des MECD (Plow et al., 2012; Reidler et al., 2012).

Les effets secondaires possibles reliés à cette pratique incluent de légères céphalées, une douleur au niveau du cuir chevelu, des démangeaisons et une rougeur à l'endroit de la stimulation (Arul-Anandam et al., 2009). Aucun effet secondaire sévère ou persistant n'a été documenté suite au traitement de tDCS (O'Connell et al., 2011). À ce jour, une seule étude de cas a observé une diminution significative de la douleur vulvaire chez une patiente atteinte de vulvodynie mixte réfractaire à plusieurs traitements, suite à 10 séances (quotidiennes, échelonnées sur 12 jours) de tDCS anodique appliqué au niveau de M1 et S2 (Cecilio et al., 2008). Cependant, aucune étude n'a évalué l'efficacité de la tDCS dans le traitement de la dyspareunie chez les femmes atteintes de VP. L'avantage de la tDCS réside dans le fait que ce traitement est simple à exécuter, peu coûteux et que peu de risques et d'effets secondaires y sont associés (Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, Natalle, et al., 2006). Contrairement aux neurostimulateurs présentés précédemment, le traitement de tDCS est maintenant homologué par Santé Canada pour le traitement de la douleur chronique et est disponible autant en clinique que par le biais d'études cliniques. Le mécanisme d'action et l'efficacité de la tDCS dans le traitement de la douleur chronique seront discutés plus longuement dans la prochaine section.

En somme, la plupart des modalités de traitement présentées ici semblent avoir un effet positif sur la fonction sexuelle, la réduction de la douleur lors des relations sexuelles et sur la qualité de vie des femmes atteintes de VP. Toutefois, la majorité des traitements adressés ne sont pas validés par des études contrôlées ou des ECRs contrôlés (Landry et al., 2008; M. Morin, M. S. Carroll, et al., 2017; Pukall et al., 2007). De plus, pour évaluer la douleur lors des relations sexuelles, les études utilisent divers outils de mesure souvent non validés, des paramètres d'interventions et des temps de mesures très variés. Ces différences méthodologiques génèrent des résultats peu comparables entre les études proposées. Étant donné ces disparités méthodologiques et le manque de validation des résultats issus des diverses approches thérapeutiques étudiées dans le traitement de la douleur vulvaire

associée à la VP, les cliniciens ne possèdent actuellement pas de lignes directrices efficaces et sécuritaires reposant sur des données probantes pour traiter cette condition douloureuse chronique (Stockdale & Lawson, 2014). Tel que recommandé par plusieurs revues systématiques, des ECRs contrôlés composés de périodes de suivi plus longues doivent être mis en place afin de valider l'efficacité des différents traitements rapportée dans les études de cas, les études prospectives, rétrospectives et les ECRs sans groupe contrôle (Landry et al., 2008; Pukall et al., 2007; Stockdale & Lawson, 2014).

À ce jour, il n'existe aucun traitement qui puisse convenir à toutes les patientes atteintes de VP. Plusieurs chercheurs suggèrent de valider l'efficacité d'approches multifactorielles, ciblant autant la composante sensoridiscriminative que motivo-affective (ex. : traitement de physiothérapie combiné à une approche pharmacologique et psychologique) pour traiter la douleur des patientes atteintes de VP au moyen d'études rigoureuses (Lori A. Brotto et al., 2015; M. Morin, M. S. Carroll, et al., 2017; Sadownik et al., 2012). Cette hypothèse étant probablement liée à l'étiologie plurifactorielle de la VP.

2.5. Stimulation transcrânienne par courant direct

L'utilisation de la stimulation électrique dans le traitement de la douleur ne date pas d'hier. En effet, des écrits vieux de deux mille ans ont rapporté que, déjà à cette époque, les décharges de poisson électrique telle que la torpille étaient utilisées pour soulager les douleurs articulaires (Gildenberg, 2006). Il a toutefois fallu attendre au début du 20^e siècle avant l'arrivée du premier stimulateur électrique à visées thérapeutiques. Nommé «Electreat», cet appareil visait la stimulation des nerfs périphériques et était capable, selon ses concepteurs, de traiter non seulement la douleur, mais aussi une kyrielle de conditions pathologiques (Gildenberg, 2006). Les preuves scientifiques d'une telle affirmation étant évidemment inexistantes, il a fallu attendre les années 1960 où les effets polarisants du courant électrique ont été décrits pour la toute première fois sur des modèles murins (Bindman et al., 1964). Par la suite, plusieurs techniques de neurostimulation périphérique (ex. TENS) [voir (Sluka & Walsh, 2003) pour une revue], corticale (ex. électrodes implantées) [voir (De Ridder et al., 2017) et (Boccard et al., 2015) pour des revues] et transcrânienne (ex. tDCS et stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) [voir respectivement (Lefaucheur et al., 2017) et (Lefaucheur et al., 2014) pour une

revue] ont fait l'objet de recherches empiriques auprès de modèles animaux, chez des sujets sains et des patients atteints de conditions pathologiques variées. Ces différentes recherches ont notamment permis d'identifier l'implication de structures cérébrales dont les noyaux thalamiques ventraux postéro latéraux et postéro médians, de la substance grise périaqueducale et périventriculaire, et du cortex moteur (Boccard et al., 2015; Nguyen et al., 2011) dans différentes affections douloureuses chroniques. Or, ce n'est qu'en 2006 qu'un premier ECR contrôlé a rapporté une diminution de la douleur chez des patients atteints de fibromyalgie suite à un traitement de tDCS anodique (Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, Natalle, et al., 2006).

L'accession relativement récente de la tDCS représente une avenue prometteuse pour le traitement de troubles neurologiques dont fait partie la douleur, puisqu'elle permet de stimuler de façon simple et non invasive différentes régions corticales. Bien que cette technique de neurostimulation ait été brièvement décrite dans la section précédente, son mécanisme d'action ainsi que son efficacité clinique seront plus longuement abordés au cours des prochains paragraphes.

2.5.1. Mécanisme d'action

Bien que le mécanisme d'action de la tDCS ne soit pas encore entièrement élucidé, plusieurs hypothèses ont été soulevées. Certaines observations suggèrent que la tDCS pourrait induire des effets bénéfiques dans diverses conditions affectées par des atteintes cérébrales (ex. : maladie de Parkinson, AVC, douleur chronique, etc.) (Nitsche et al., 2008). De fait, la tDCS permettrait de moduler l'activité neuronale grâce à l'induction d'un faible courant électrique (un à deux milliampères (mA)) continu à travers une région corticale spécifique. Le courant est diffusé via une paire d'électrodes (15 à 80 cm²) : une électrode positive (anode) et une électrode négative (cathode), chacune appliquée sur le cuir chevelu et contenue dans une éponge imbibée d'une solution saline, dont la concentration peut varier entre 15 et 140 millimolaires (mM) (DaSilva et al., 2011; Dundas et al., 2007). Le courant circule de l'anode vers la cathode, dont le positionnement des électrodes respecte le système international 10/20 relatif à l'électroencéphalographie (EEG) et fréquemment utilisé afin de repérer l'emplacement du cortex moteur (M1) (DaSilva et al., 2011). Alors que 40 à 60% du courant délivré atteindrait le tissu cérébral, le reste serait perdu au niveau du cuir chevelu et de la boîte crânienne (Miranda et al., 2006).

Bien que le courant électrique produit par la tDCS ne parvienne pas à dépasser le seuil de dépolarisation neuronale et qu'aucun potentiel d'action ne soit déclenché par la stimulation en tant que telle, les effets produits par la tDCS seraient dus aux changements d'excitabilité corticale induits par le faible courant électrique (Nitsche et al., 2008). Ces derniers seraient liés à une modification du seuil de dépolarisation des membranes neuronales. De fait, une hyperexcitabilité neuronale de la région stimulée serait produite par l'anode qui provoquerait une augmentation du potentiel de repos membranaire (dépolarisation) (Purpura & McMurtry, 1965). D'autre part, la cathode induirait un abaissement du potentiel membranaire et par conséquent, réduirait l'activité neuronale sous-jacente (hyperpolarisation). Selon une récente méta-analyse, une stimulation anodique améliorerait les fonctions motrices et cognitives, alors qu'une stimulation cathodique ne réduirait que la performance motrice et n'aurait aucun effet sur la fonction cognitive (Jacobson et al., 2012). Pour leur part, les effets à plus long terme seraient liés à l'activation des récepteurs postsynaptiques NMDA, activés par le glutamate et impliqués dans la potentialisation à long terme (LTP) (Nitsche & Paulus, 2001). Bien caractérisée dans le phénomène de neuroplasticité, la LTP se caractérise par une augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique (ex. : mémorisation et apprentissage), par opposition à la dépolarisation à long terme (LTD), qui produit plutôt une inhibition des connexions synaptiques (ex. : inhibition de mouvements erronés) (Spedding & Lestage, 2005). De fait, certains chercheurs ont démontré qu'un antagoniste des récepteurs NMDA, tel que le dextrométhorphan, annule les effets post-stimulation (potentiels moteurs évoqués mesurés à l'aide de la *Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS)) de la tDCS autant anodique que cathodique (Liebetanz et al., 2002; Nitsche, Fricke, et al., 2003). D'autre part, ces effets facilitateurs de la tDCS anodique perdureraient plus longtemps lorsqu'un agoniste des récepteurs NMDA, tel que le D-Cyclosérine est utilisé (Nitsche et al., 2004). De plus, une période de stimulation prolongée provoquerait des changements calciques au niveau intracellulaire qui contribueraient à la modification des récepteurs NMDA, dont l'efficacité dépend d'un taux de calcium intracellulaire élevé (Bennett, 2000). Cette hypothèse fut confirmée par Nitsche et collaborateurs (2003), qui ont démontré qu'il est possible de bloquer les effets à moyen terme de la tDCS anodique en injectant un inhibiteur des canaux calciques (Nitsche, Fricke,

et al., 2003). Ces résultats suggèrent que la tDCS anodique augmente l'efficacité des récepteurs NMDA grâce à la dépolarisation neuronale provenant de deux mécanismes indépendants (glutamatergique et calcique), mais synergiques (Nitsche & Paulus, 2000).

En somme, bien que les mécanismes exacts par lesquels s'effectuent ces changements induits par la tDCS demeurent partiellement élucidés, il semble toutefois bien établi que les effets instantanés de la tDCS soient la conséquence des modifications du potentiel membranaire induit par l'anode ou la cathode, ce qui amènerait une modification de l'excitabilité axonale (Nitsche, Liebetanz, et al., 2003). Quant à eux, les effets soutenus de la tDCS seraient liés à la modulation des récepteurs NMDA et des canaux calciques neuronaux (Liebetanz et al., 2002). Le mécanisme d'action de la tDCS serait donc lié à une combinaison de modifications axonales et synaptiques.

2.5.2. Applications

Outre l'efficacité de la tDCS observée par Cecilio et collaborateurs (2008) chez une patiente atteinte de douleur vulvaire (Cecilio et al., 2008), la tDCS a été étudiée dans une multitude de pathologies : conditions douloureuses variées, maladie de Parkinson, dystonie, paralysie cérébrale, déficit moteur post-AVC, négligence spatiale post-AVC, dysphagie post-AVC, aphasie post-AVC, aphasie progressive primaire, sclérose en plaques, épilepsie, perte de conscience, maladie d'Alzheimer, démence, acouphène, dépression, hallucinations auditives, schizophrénie, dépendance, autisme et troubles de l'attention (Lefaucheur, 2016). Parmi les études visant à soulager les conditions douloureuses chroniques, plusieurs paramètres de stimulation ont été expérimentés, dont la polarité des électrodes (anodique vs cathodique), la région corticale stimulée ((M1; C3/C4), (DLPFC; F3/F4), cortex visuel primaire (V1; Oz), région supraorbitale (Fp1/Fp2)), l'intensité du courant électrique utilisée (1 à 2 mA), la taille des électrodes (15 à 80cm²), le temps de stimulation (15 à 30 minutes) et le nombre de séances de traitement (1 à 18 séances) (Lefaucheur, 2016). Cette hétérogénéité significative rend les études difficilement comparables entre elles (Lefaucheur et al., 2017; O'Connell et al., 2014; Thibaut et al., 2013; Vaseghi et al., 2014). Bien que plusieurs études ont montré une potentielle efficacité thérapeutique de la tDCS, les paramètres de stimulation optimaux restent à déterminer (Benninger & Kuntzer, 2012). De fait, certains auteurs recommandent de privilégier des périodes de stimulation plus courtes répétées à des périodes de stimulation plus longues moins fréquentes (Fregni et

al., 2007; Lefaucheur et al., 2008). De plus, un guide de pratique récemment publié par Lefaucheur et collaborateurs (2017) émet une présomption scientifique quant à l'efficacité clinique d'une stimulation anodique de M1 gauche (C3) ou du DLPFC gauche (F3) chez des patients atteints de fibromyalgie ou de dépression majeure non résistants à la médication, respectivement (Lefaucheur et al., 2017).

2.5.3 Efficacité clinique

Dans la présente section, une attention particulière sera portée à l'efficacité de la tDCS dans le traitement de la douleur.

Traitement de la douleur

Le soulagement de la douleur à partir de la tDCS a suscité l'intérêt d'un grand nombre de chercheurs au cours des dix dernières années [voir (Lefaucheur, 2016) pour une revue]. Dans le traitement des conditions douloureuses chroniques, la tDCS cible généralement le cortex frontal (M1 ou DLPFC) ou occipital (V1) dans les cas de migraines chroniques. Dans la plupart des études cliniques réalisées depuis 2005, une stimulation anodique est appliquée au niveau de M1 de l'hémisphère controlatéral à la douleur (dans le cas d'une douleur focalisée ou latéralisée) ou de l'hémisphère dominant, soit le gauche (dans le cas d'une douleur plus diffuse) (Lefaucheur, 2016). Certains auteurs ont suggéré que la stimulation anodique de M1 pourrait produire un effet analgésique en activant différentes fibres de projections prenant leur origine dans le gyrus précentral. L'activation de ces afférences ou efférences cortico-thalamiques permettrait de moduler certaines structures impliquées dans la transmission et la perception de la douleur (ex. thalamus) (Lefaucheur et al., 2006; Nguyen et al., 2011; Plow et al., 2012; Reidler et al., 2012). De fait, deux méta-analyses ont rapporté qu'une stimulation anodique de M1 ou du DLPFC (Vaseghi et al., 2014), ou cathodique de M1 (Vaseghi et al., 2015b) aurait pour effets d'augmenter le seuil de douleur et de tolérance chez les sujets sains et de réduire le niveau de douleur des patients. Dans les cas de migraines, une étude descriptive corrélationnelle et un ECR contrôlé ont permis de démontrer qu'une stimulation cathodique de V1 diminuerait l'hypersensibilité visuelle à l'origine des maux de tête (Antal et al., 2004; Wickmann et al., 2015).

Dans la plupart des études cliniques utilisant la tDCS recensées par Lefaucheur dans sa revue générale (Lefaucheur, 2016), l'intensité de la stimulation était fixée à 2 mA et transmise à l'aide d'électrodes de 35 cm² [voir par exemple (Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, Natalle, et al., 2006)]. La durée des séances quotidiennes variait entre 10 et 20 minutes et elles pouvaient être répétées jusqu'à 20 fois (Auvichayapat et al., 2012). L'effet analgésique d'une seule séance de tDCS a également été évalué dans plusieurs études prospectives, montrant un soulagement significatif de la douleur, sauf pour deux ECR contrôlés (Dubois et al., 2013; Luedtke et al., 2012). Ces dernières rapportent que ni la tDCS anodique ni la tDCS cathodique, appliquée au niveau de M1, n'ont eu d'effet sur une douleur expérimentale provoquée par des stimuli nociceptifs thermiques et électriques chez des patients souffrant de douleur lombaire chronique (Luedtke et al., 2012) ou une douleur postopératoire suite à une chirurgie lombaire (Dubois et al., 2013). Dans ces deux études, les auteurs n'ont administré qu'une seule séance de stimulation anodique de 15 minutes de M1 (Luedtke et al., 2012) ou 20 minutes du DLPFC (Dubois et al., 2013) à une intensité de 1mA. Or, les paramètres de stimulation les plus fréquemment étudiés dans les ECR contrôlés consistent en une stimulation anodique de 20 minutes de M1 pendant cinq ou dix jours consécutifs, lesquels produiraient des effets analgésiques significatifs soutenus de deux à six semaines (Antal et al., 2010; Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, & Natalle, 2006; Kim et al., 2013; Valle et al., 2009).

Un effet analgésique cliniquement significatif se définit par une réduction d'au moins 30% de la douleur sur une ÉN ou une ÉVA, par rapport à la mesure avant le traitement (Farrar et al., 2001). Bien que des effets antalgiques du positionnement de la tDCS anodique au niveau de M1 aient été rapportés dans diverses conditions douloureuses d'origine centrale ou périphérique, le guide de pratique récemment publié par Lefaucheur et collaborateurs (2017) remet en question l'efficacité clinique de la tDCS dans le traitement de la douleur chronique (Lefaucheur et al., 2017). Ceci s'explique partiellement par la kyrielle de paramètres de stimulations essayés et les populations à l'étude composées de conditions douloureuses hétérogènes (Antal et al., 2010; Boggio et al., 2009; Fenton et al., 2009).

De manière plutôt encourageante, certains ECRs contrôlés ont rapporté des résultats positifs en faveur de la tDCS anodique appliquée au niveau de M1 (C3) ou DLPFC (F3) gauche, dans le traitement de la fibromyalgie. Or, ces résultats positifs proviennent tous d'une seule et même équipe (Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, Natalle, et al., 2006; Mendonca et al., 2011; Riberto et al., 2011; Roizenblatt et al., 2007; Valle et al., 2009). Plus récemment, trois essais cliniques indépendants utilisant les mêmes paramètres de stimulation abondent dans le même sens (Fagerlund et al., 2015; Foerster et al., 2015; Jales Junior et al., 2015). En somme, ces études ont signalé une réduction moyenne de l'intensité de la douleur de l'ordre de 14% à 58% à la suite de cinq ou dix séances de tDCS qui serait demeurée statistiquement significative jusqu'à deux mois après la fin du traitement. En revanche, seuls des effets de courte durée (une semaine tout au plus) ont été observés lors de la réalisation d'un autre ECR contrôlé chez des patients atteints de douleur myofasciale à l'épaule, à la suite de cinq séances de tDCS anodique dont l'intensité était fixée à 1 mA (Sakrajai et al., 2014).

Dans la plupart des études présentées, chez les patients atteints de fibromyalgie, le soulagement de la douleur était associé à une amélioration de la qualité de vie. Par conséquent, des recommandations thérapeutiques nouvellement publiées proposent une efficacité analgésique probable de la tDCS anodique lorsqu'appliquée au niveau de M1 gauche (C3) dans les cas de fibromyalgie (Lefaucheur et al., 2017). Cependant, la pertinence clinique associée à l'intensité du soulagement produit par la tDCS chez ces patients demeure contestable (Fagerlund et al., 2015).

Il est également important de rappeler que les effets analgésiques observés dans le traitement de la fibromyalgie par la tDCS pourraient être liés à des effets concomitants potentiels de la tDCS sur la composante motivo-affective de la douleur (dépression, l'anxiété, catastrophisation, etc.). De fait, la tDCS appliquée au niveau du DLPFC peut être utilisée pour traiter la dépression (Lefaucheur et al., 2017). En ce sens, l'efficacité analgésique d'une stimulation anodique de M1 (C3) et DLPFC (F3) a été comparée dans différentes conditions douloureuses. Les résultats issus d'ECRs contrôlés étaient soit semblables (Valle et al., 2009) soit en faveur de M1, chez les patients atteints de

fibromyalgie (Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, Natalle, et al., 2006) ou de polyneuropathie diabétique (Kim et al., 2013).

Pour ce qui est des autres conditions douloureuses étudiées, il n'existe pas d'études convaincantes, répliquées par des équipes indépendantes, montrant des effets bénéfiques de la tDCS lorsqu'appliquée au niveau de M1 (C3) ou DLPFC (F3) gauche. Ainsi, aucune recommandation thérapeutique ne peut être formulée (Lefaucheur et al., 2017; O'Connell et al., 2014). De fait, certains ECRs contrôlés ont rapporté des résultats positifs suite à des séances répétées de tDCS anodique appliquée au niveau de M1 de l'hémisphère controlatéral à la douleur, et ce dans la névralgie du trijumeau (Hagenacker et al., 2014), la douleur liée à la sclérose en plaques (Mori et al., 2010), les douleurs pelviennes chroniques (Fenton et al., 2009) et le syndrome du côlon irritable (Volz et al., 2016). Toutefois, ces résultats n'ont pas été reproduits par des groupes de chercheurs indépendants. De plus, deux ECRs contrôlés réalisés chez des patients atteints de lombalgie chronique n'ont rapporté aucune efficacité à la suite de cinq ou quinze séances de tDCS anodique appliquées au niveau de M1, comparativement à la tDCS simulée. La première étude était réalisée sur un échantillon de très petite taille (8 patients) (O'Connell et al., 2013), alors que l'autre incluait la plus grande série de patients inclus à ce jour dans un essai clinique portant sur l'efficacité analgésique de la tDCS (Luedtke et al., 2015).

En ce qui concerne l'efficacité de la tDCS chez les migraineux, les premiers résultats positifs issus d'ECRs contrôlés ont été rapportés à partir d'une stimulation cathodique au niveau du V1. (Antal et al., 2011; Wickmann et al., 2015) D'autres ECRs contrôlés ont rapporté des résultats positifs en utilisant la tDCS anodique, mais cette fois appliquée au niveau de M1. Une première étude incluant 42 patients a permis de rapporter une réduction de l'intensité de la douleur, du nombre d'attaques migraineuses et de la prise de médication, et ce jusqu'à 8 semaines après la fin du traitement (Auvichayapat et al., 2012). Une deuxième étude faisait l'état de résultats préliminaires obtenus chez huit patients, lesquels avaient observé une réduction de la douleur et de la durée des épisodes migraineux qu'au suivi, soit quatre mois après la fin du traitement (Dasilva et al., 2012). Vu le nombre de preuves scientifiques limité, aucune recommandation ne peut être formulée pour cette indication (Lefaucheur et al., 2017).

Les résultats actuels des méta-analyses ne soutiennent pas la recommandation de la tDCS dans le traitement de la douleur (Benninger & Kuntzer, 2012; O'Connell et al., 2014) autre que pour les cas de fibromyalgie (Lefaucheur et al., 2017). Bien que plusieurs études aient rapporté une potentielle efficacité thérapeutique de la tDCS, les paramètres optimaux de stimulation restent à déterminer (Benninger & Kuntzer, 2012; Lefaucheur et al., 2017; Vaseghi et al., 2014). Puisque les méta-analyses présentées incluent plusieurs ECRs utilisant des paramètres de stimulation hétérogènes, il est difficile de déterminer la véritable efficacité analgésique de la tDCS pour certains paramètres. Étant donné les similitudes physiopathologiques que partagent la fibromyalgie et la VP, ainsi que l'efficacité de la tDCS rapportée chez une femme atteinte de douleur vulvaire réfractaire aux traitements actuellement disponibles, cette technique de neurostimulation non invasive pourrait être efficace pour réduire la douleur lors des relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP. Par conséquent, la tDCS pourrait être un traitement analgésique alternatif sécuritaire et peu coûteux qui puisse améliorer la santé sexuelle et la qualité de vie des femmes atteintes de VP.

Chapitre III – Objectifs et hypothèses

3.1. Objectifs

Le **premier objectif** de cet ECR contrôlé était d'évaluer l'efficacité de la tDCS réelle chez les femmes atteintes de VP en comparaison à la tDCS simulée (placebo) à réduire la douleur lors des relations sexuelles, mesurée au moyen d'une ÉN à 11 niveaux lors de trois évaluations, soit avant (T_0), deux semaines (T_1) et trois mois après le traitement (T_2).

Le **deuxième objectif** était de comparer les effets de la tDCS réelle et de la tDCS simulée sur l'aspect qualitatif de la douleur, la fonction sexuelle, la satisfaction sexuelle et la détresse sexuelle, l'évitement, la dramatisation face à la douleur, l'humeur dépressive, l'état anxieux, les pensées liées à la pénétration vaginale, la satisfaction face au traitement reçu, l'impression globale de changement, les seuils de douleur et de tolérance vulvaire, les seuils de douleur et de tolérance thermique (membre supérieur gauche) et les mécanismes de modulation de la douleur à chacune des trois évaluations (T_0 , T_1 et T_2).

Le **troisième objectif** était d'explorer quels sont les prédicteurs de succès thérapeutique chez les femmes atteintes de VP ayant reçu un traitement de tDCS réelle. En d'autres termes, qu'est-ce qui différencie les femmes qui ont observé une réduction de leur douleur vulvaire suite au traitement de tDCS ?

3.2. Hypothèses

En se basant sur les données scientifiques actuellement disponibles, nous émettons l'hypothèse que le traitement de tDCS réelle réduira de manière significative l'intensité de la douleur lors des relations sexuelles deux semaines (T_1) et trois mois post-traitement (T_2), lorsque comparé à l'évaluation pré-traitement (T_0). Nous croyons également que le traitement de tDCS réelle sera significativement plus efficace pour réduire la douleur que le traitement de tDCS simulée, et ce, deux semaines (T_1) et trois mois post-traitement (T_2).

D'autre part, nous émettons l'hypothèse que la tDCS réelle aura un impact positif sur les variables secondaires. Plus spécifiquement, le traitement de tDCS réelle pourra améliorer l'aspect qualitatif de la douleur, la fonction, la satisfaction et la détresse sexuelles, les seuils de douleur et de tolérance vulvaire, les seuils de douleur et de tolérance thermique, les

mécanismes de modulation de la douleur, réduire l'évitement, la dramatisation face à la douleur, l'état dépressif et anxieux, de même que les pensées reliées à la pénétration vaginale. Les bénéfices perçus suite au traitement reçu pourront se traduire par un changement favorable sur l'impression globale de changement et une plus grande satisfaction face au traitement reçu.

Enfin, certaines caractéristiques physiologiques (ex. : sensibilité thermique) et psychologiques (ex. : dramatisation face à la douleur, humeur dépressive, état anxieux, pensées reliées à la pénétration vaginale) des femmes pourraient prédire leur réponse au traitement de tDCS. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que les femmes présentant des déficits au niveau de leurs mécanismes de modulation de la douleur bénéficieraient davantage de la tDCS pour réduire la douleur lors des relations sexuelles, alors que les femmes affichant une plus grande dramatisation face à la douleur et une humeur plus déprimée en tireront de moins grands bénéfices.

Chapitre IV – Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : protocole de recherche d'un essai clinique randomisé

AVANT-PROPOS DE L'ARTICLE NO 1

Efficacy of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in women with provoked vestibulodynia: study protocol for a randomized controlled trial

Annie Morin, Guillaume Léonard, Véronique Gougeon, Guy Waddell, Yves-André Bureau, Isabelle Girard, Mélanie Morin.

Article scientifique soumis à la revue scientifique *Trials* (13 janvier 2016).

Article scientifique accepté par la revue scientifique *Trials* (29 avril 2016).

Article scientifique publié dans la revue scientifique *Trials* (14 mai 2016).

La publication de cet article scientifique dans le journal *Trials*, nous a permis de diffuser une version exhaustive de notre protocole de recherche à la communauté scientifique.

Les détails méthodologiques de notre ECR contrôlé réalisé à triple insu sont présentés dans les pages suivantes. L'élaboration du protocole de recherche a été réalisée par les Prs Guillaume Léonard et Mélanie Morin, et leur étudiante doctorale Annie Morin, alors que la rédaction de la première version de l'article a été réalisée par l'étudiante. Les coauteurs ont par la suite lu et commenté l'article afin de le bonifier. L'étudiante avait la responsabilité d'apporter les corrections nécessaires et de resoumettre une version améliorée aux coauteurs, et ce, jusqu'à ce que tous soient satisfaits de l'article. Conformément aux exigences du journal dans lequel l'article a été publié, le style des références bibliographiques est différent.

RÉSUMÉ

Introduction: La VP est un problème médical important, qui se caractérise par une douleur chronique localisée au niveau du vestibule de la vulve, lors de l'application d'une pression ou lors d'une tentative de pénétration vaginale. Bien que la VP atteigne entre 8% et 16% des femmes, il existe très peu de données probantes supportant les traitements pour la VP. Pour une forte proportion de femmes, une douleur significative persiste malgré les traitements actuellement disponibles. Ceci s'explique probablement par le fait que la pathophysiologie de la VP ne se limite pas au niveau vulvaire, mais implique également une altération du système nerveux central. Outre son efficacité rapportée chez un cas à réduire les douleurs vulvaires, la tDCS aurait la capacité de moduler l'activité du système nerveux central.

But: Élaborer un protocole permettant de comparer l'efficacité de la tDCS réelle à la tDCS simulée (traitement placebo), pour réduire la douleur pendant les relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP.

Méthode: Étude randomisée à triple insu, contrôlée avec groupes de traitements parallèles. Quarante femmes âgées de 18 à 45 ans atteintes de VP ont été randomisées à l'un des deux groupes de traitement à l'étude, soit 10 séances de tDCS réelle (2mA) ou simulée d'une durée de 20 minutes. Les évaluations ont eu lieu à trois reprises au cours de l'étude, soit pré-traitement, deux semaines et trois mois post-traitement. Des analyses en « intention de traiter » et à l'aveugle ont été réalisées.

Retombées anticipées: La tDCS représente un traitement innovateur ayant le potentiel d'améliorer la qualité de vie des femmes atteintes de VP.

Efficacy of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in women with provoked vestibulodynia: Study protocol for a triple-blind placebo-controlled randomized clinical trial

Authors: Annie Morin
Guillaume Léonard
Véronique Gougeon
Guy Waddell
Yves-André Bureau
Isabelle Girard
Mélanie Morin*Corresponding author

Abstract**Background**

Provoked vestibulodynia (PVD) is the most common form of vulvodynia. Despite its high prevalence and deleterious sexual, conjugal and psychological repercussions, effective evidence-based interventions for PVD remain limited. For a high proportion of women, significant pain persists despite the currently available treatments. Growing evidence suggests that the central nervous system (CNS) could play a key role in PVD; thus, treatment targeting the CNS, rather than localized dysfunctions, may likely be beneficial for women suffering from PVD. In this study, we aim to build on the promising results of a previous case report and evaluate whether transcranial direct-current stimulation (tDCS), a non-invasive brain stimulation technique targeting the CNS, could be an effective treatment option for women with PVD.

Methods

This single-center, triple-blind, parallel group, randomized controlled trial (RCT) aims to compare the efficacy of tDCS with sham tDCS in women with PVD. Forty women diagnosed with PVD by a gynecologist following a standardized treatment protocol are randomized to either active tDCS treatment for 10 sessions of 20 minutes at an intensity of 2 mA or sham tDCS over a 2-week period. Outcome measures are collected at baseline, 2 weeks after treatment and at 3-month follow-up. The primary outcome is pain during intercourse, assessed with a numerical rating scale (NRS). Secondary measurements focus on sexual function, vestibular pain sensitivity, psychological distress, treatment satisfaction and the patient's global impression of change (PGIC).

Discussion

To our knowledge, this study is the first RCT to examine the efficacy of tDCS in women with PVD. Findings from this trial are expected to provide significant information about a promising intervention targeting centralization of pain in women with PVD.

Trial registration

Clinicaltrials.gov NCT02543593; registration date: September 4, 2015.

Keywords

Randomized clinical trial, Vestibulodynia, Transcranial direct-current stimulation, Chronic pain, Sexual dysfunction, Psychological distress, Treatment outcome, Dyspareunia.

Background

Chronic vulvar pain represents a major health concern for women. Vulvodynia is a highly neglected chronic pain condition, affecting nearly 10% of the female population [1]. Suspected to be the foremost cause of pre-menopausal vulvodynia, provoked vestibulodynia (PVD) is characterized by an acute recurrent pain located at the vulvar vestibule (i.e., the vaginal entrance) in response to pressure application or attempted vaginal penetration [2]. It has been revealed out that PVD disrupts personal lives, severely affects sexual function and negatively impacts quality of life [3, 4]. PVD has also been related to relationship problems and psychological distress [5]. Poorly understood, often misdiagnosed or ignored, PVD pain leads to a high personal cost for patients and substantial financial cost for society. Women with PVD often multiply their medical visits hoping to find relief and rely mainly on non-evidence-based, ineffective interventions [6].

Many empirical treatment options are proposed to women with PVD. Firstly, localized interventions such as topical lidocaine application [7], pelvic floor physical therapy [8], biofeedback technique [9], Botox[®] injection [10], topical use of estradiol and testosterone compound [11] and vestibulectomy (surgery) [12] can be offered. As a second option, psychotherapeutic interventions can be proposed, which include cognitive behavioral therapy (CBT) focusing on reducing pain and improving sexual function [13], hypnotherapy [14] or acupuncture [15]. Lastly, the use of systemic treatments such as tricyclic antidepressants [16], anticonvulsant medication and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) [17] can also be prescribed. Despite this wide variety of treatment options, a high proportion of women with PVD are refractory to conventional treatments [12, 17, 18], highlighting the need for novel approaches.

Recently, alterations in central pain mechanisms have been suggested to play a key role in PVD, potentially explaining the limited success obtained in some patients with treatments targeting the pain locally in the area of the vestibule. Central sensitization has been observed in many chronic pain conditions, including chronic pelvic pain [19]. While the heightened sensitivity of peripheral pain receptors following local trauma or infection usually resolves with time, in chronic pain this hypersensitivity is sustained and amplified

by an extensive central neural network that includes the spinal dorsal horn, limbic system, and cortical structures [20]. Recent studies suggest that the pathophysiology of PVD is not only limited to the vulvar vestibule but also involves central pain processing alterations similarly to other chronic pain conditions [21]. In support of such central alterations, it has been shown that women with PVD are more sensitive in areas other than the genital regions compared to controls (lower pain threshold) [21-23]. Moreover, imaging studies have revealed increased activation of brain regions associated with pain perception during painful stimuli in women with PVD [24], a pattern of results analogous to that observed in studies completed in other chronic pain populations such as fibromyalgia [25-27], irritable bowel syndrome [28-33] and idiopathic back pain [34].

Imaging studies have also shown structural changes in women suffering from PVD. Schweinhardt et al. [35] revealed higher gray matter densities in pain modulatory and stress-related areas in women with PVD, suggesting potential alterations in the supra-spinal pain modulatory circuitry. These neuroanatomical changes in CNS regions related to endogenous pain modulation could explain the large-scale changes in pain sensitivity observed in women with PVD (e.g., lower pain thresholds in regions other than the vulvar vestibule). Another argument in favor of central pain mechanism alterations is the co-occurrence of other pain conditions such as orofacial pain, fibromyalgia and irritable bowel syndrome [4, 36]. Arnold et al. [4] found that women with vulvar pain have a 3- to 4-fold risk of having these concomitant pain conditions. Furthermore, similar medications (e.g. antidepressants) are commonly used to treat PVD, fibromyalgia and irritable bowel syndrome, suggesting that these disorders may share similar pathophysiological mechanisms [37-39].

One proposed technique for modulating CNS activity in chronic pain states is non-invasive brain stimulation (NIBS). NIBS strategies aimed at modifying cortical excitability for different purposes have emerged in recent years [40]. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) is a specific form of NIBS that has been shown effective to improve various chronic pain conditions relating to spinal cord injury [41], fibromyalgia [42], multiple sclerosis [43], painful diabetic polyneuropathy [44], pelvic pain [20, 45], and other

various syndromes such as trigeminal neuralgia, post-stroke pain syndrome, and back pain [46]. tDCS is a painless technique which consists in applying a low direct current through electrodes placed on the scalp to target the cerebral cortex in order to modify cortical excitability and reduce pain [40]. tDCS is a safe and simple device and could be easily integrated into a rehabilitation program.

Even if a large literature concerning tDCS in pain relief now exists [40, 47, 48], there is, to our knowledge, only one case looking into the effect of tDCS in women with vulvodynia [49]. In this case report, Cecilio et al. describe the case of a woman suffering from severe chronic vulvar pain refractory to many empirical treatments (tricyclic antidepressants, anticonvulsants, opioid analgesics) who has experienced remarkable long-lasting pain relief with tDCS. On the basis of the pathophysiology of chronic pain related to PVD that is similar to other chronic pain syndromes, and considering that it is a neglected women's health condition, we believe it is important to study the efficacy of this promising treatment in women with PVD. The main goal of this study is to evaluate the efficacy of active tDCS treatment in women with PVD compared to sham tDCS for pain during intercourse assessed with a numerical rating scale. We expect that active tDCS treatment will significantly reduce pain during intercourse (2-week post-treatment and 3-month follow-up compared to pre-treatment assessment). We expect that active tDCS treatment will be more effective for reducing pain than sham tDCS treatment at 2-week post-treatment and 3-month follow-up.

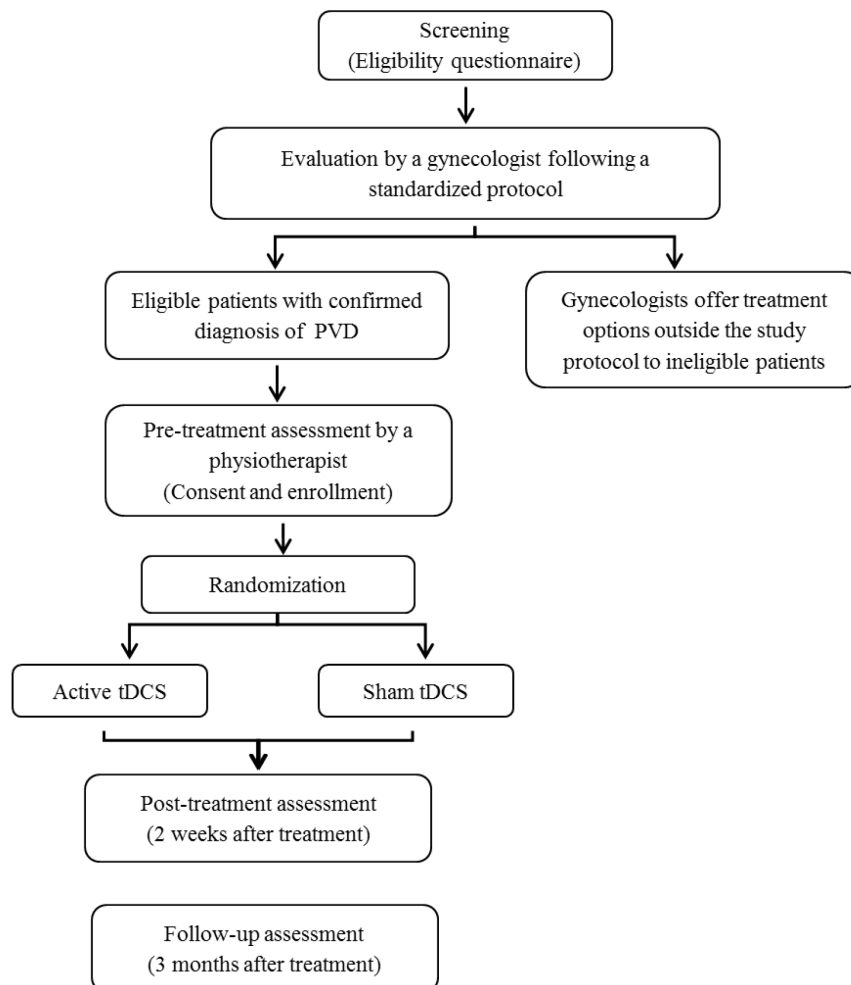
Secondary objectives are to compare the efficacy of active tDCS vs. sham tDCS on sexual function, sexual satisfaction, vestibular pressure-pain threshold, psychological distress (catastrophizing, anxiety, depression, fear of pain, vaginal penetration cognition), treatment satisfaction and patient global impression of change (2-week post-treatment and 3-month follow-up compared to pre-treatment assessment).

Methods

Design

The proposed research design is a triple-blind (physiotherapist assessor, patient and treatment provider), randomized, placebo-controlled, parallel-group trial. Participants are randomized to receive either active or sham tDCS for 10 sessions of 20 minutes of stimulation over a 2-week period. As illustrated in Figure 1, the study includes three evaluation points (pre-treatment assessment, post-treatment assessment performed at 2 weeks and follow-up assessment at 3 months post-treatment).

Figure 1. Study flow diagram



Participants

Premenopausal women, aged between 18-45, suffering from pain during intercourse are being recruited at the Research Center of the Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). The eligibility criteria are detailed in Table 1. These criteria were selected to ensure recruitment of a homogenous sample of sexually active women with PVD and were based on previous successful studies [50, 13, 51].

Table 1 Eligibility criteria

| <i>Inclusion criteria</i> | <i>Exclusion criteria</i> |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Experience moderate to severe pain (minimum of 5/10 on a NRS) in at least 90% of attempted sexual intercourse - Pain limited to the vestibule during vaginal intercourse and during activities exerting pressure on the vestibule (tampon insertion, tight jeans or pants, cycling, horseback riding) - Presence of PVD for at least 6 months and diagnosed according to the standardized gynecological examination protocol by one of our staff gynecologists - Have a stable sexual partner (sexual activity should include some attempted vaginal penetrations in order to evaluate pain intensity) | <ul style="list-style-type: none"> - Urogynecological conditions (e.g. active urinary tract or vaginal infection or earlier in the last 3 months, etc.) and other pelvic pathology associated with pelvic pain (e.g., deep dyspareunia) - Pregnancy less than one year ago and breastfeeding - Anterior vulvar or vaginal surgery - Refusal to refrain from other treatments one month prior to first treatment study until the last 3-month follow-up assessment - Contraindications to tDCS (e.g. metallic implant in or near the skull, history of epilepsy, pacemaker) - Previously received tDCS treatment |

In order to confirm the diagnosis of PVD, the eligibility screening comprises a gynecological assessment performed by a gynecologist from our team following a standardized protocol. The latter consists of a brief anamneses and a comprehensive gynecological examination of the vulvar region (clitoris, small lips, furrow interlabial and vestibule), testing for vaginal infection and sexually transmitted disease as well as palpation of the uterus and appendices. This evaluation follows the diagnostic criteria defined by Friedrich [2] and more recently modified by Bergeron et al. [52] namely: 1) pain in the vestibule following touch or an attempted vaginal penetration; 2) acute pain during palpation of the vestibule region with a cotton swab. Inter-evaluator fidelity of this

diagnosis method has been demonstrated [52] and used in several RCTs [53, 54, 13]. Therefore, vulvar pain occurring in the absence of an underlying recognizable disease and provoked spontaneously as a result of physical contact can be classified as PVD [55].

Treatments

Participants are randomly selected to receive 10 daily sessions of either active or sham anodal tDCS (five consecutive days followed by a break of two days). Each session lasts 20 minutes [20, 41, 44, 56, 57] and is administered by a research professional experienced in tDCS. The treatment provider is not involved in patient assessment and is blinded to the treatment allocation by selecting a preset program of the tDCS device (NeuroConn DC stimulator). Two electrodes are applied to the subject's scalp; the anode is placed over the motor cortex (M1) [58] and the cathode over the contralateral supraorbital area [20, 41, 44, 57, 58]. Upon treatment with active tDCS, the intensity of the stimulation is set at 2 mA for the entire duration of treatment [20, 42, 41, 44, 49, 56]. The parameters used in our study have been tested with many subjects in several different laboratories without side effects [59] apart from a slight itching, tingling or burning sensation under the electrode during the first seconds of stimulation, discomfort or erythema (skin reddening) under the active electrode and possible headache in the hours following the treatment. If the stimulation is switched on or off abruptly, the sensation of a short ocular light flash could also be felt by the participant [60]. For subjects receiving sham tDCS (placebo group), the electrodes are positioned in the same areas as the group receiving active stimulation, and the intensity is set at 2 mA for the first 30 seconds of treatment [57], after which the stimulation stops automatically. Just as for active tDCS, participants are advised that a brief tingling sensation may be felt at the beginning of treatment. This method is effective for preserving subject and investigator blinding [61].

In order to report the participants' adverse events during tDCS treatment, at each treatment session the treatment provider notes the participants' side effects, and the subjects are asked to complete a logbook in which they have to report whether they experience any adverse events or pain in the vulvar region, whether related to intercourse or not. Participants also

have to record their experienced vulvar pain in the same logbook between the end-of-treatment period and the 2-week post-treatment assessment.

Recruitment and procedures

Participants are recruited using different promotion strategies: 1) references from health professionals (gynecologist, general practitioner, sexologist, psychologist or physiotherapist); 2) posters and leaflets distributed to women in clinics, universities, professional schools, restaurants, gyms, etc.; 3) Facebook advertisement and 4) advertisings in local newspapers. Women interested in participating are invited to contact the research coordinator for a detailed explanation of the study and verification of their eligibility. Thereafter, participants undergo a gynecologist's examination for confirming their diagnosis. After signing the informed consent, the eligible women are invited to undertake a one-hour pre-treatment assessment (baseline) with a physiotherapist specialized in pelvic-floor rehabilitation and pain assessment. During the pre-treatment assessment, a structured interview is conducted to collect the patient's baseline characteristics and standardized questionnaires are also completed. A vestibular pain sensitivity assessment is also undertaken using the algometer [62]. To prevent influencing the vestibular pain sensitivity measurements, prior to each assessment participants will be asked to refrain from smoking and consuming caffeine (coffee, tea and energy drinks) four hours before the evaluation [63], to refrain from taking painkillers (Advil[®], Motrin[®], Tylenol[®], etc.) 24 hours before the evaluation [64] and to not have or attempt vaginal intercourse 24 hours before the evaluation [65]. The participants are then randomized to receive either active or sham tDCS. The same procedures are repeated at the 2-week post-treatment and 3-month follow-up assessments.

Randomization and Blinding

After the pre-treatment assessment, the participants are randomized into either the active or sham tDCS treatment using permuted blocks of two and four. The allocation is managed by an individual independent of our research team following a computer-generated randomization list drawn up by an independent statistician. Participants, investigators, physiotherapist assessors and treatment provider remain blinded to group allocation and can

therefore not influence the process in any way.

Outcomes

The Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) has recently recommended several outcome domains for the evaluating effectiveness of treatment in chronic pain conditions [66]. The current protocol adheres to these recommendations, with outcomes focusing on multiple dimensions of PVD, such as pain, sexual function, psychological distress and participant ratings of improvement and satisfaction with treatment, and the need to assess the potential impact of treatment on these different dimensions.

Primary outcome measure

As recommended by the IMMPACT [66, 67], participants are asked to evaluate their pain during intercourse with a NRS, 0 being no pain, and 10 the worst pain ever experienced. This scale has been frequently used in women with PVD [68, 13, 69, 70] and shows good reliability, validity and responsiveness to change [68, 52, 13, 69, 70].

Secondary outcome measure

Pain measurements

Different measurements of pain are recommended by the IMMPACT consensus group in order to evaluate different domains of pain [66, 71]. The McGill-Melzack questionnaire allows the assessment of pain quality (i.e. sensory, affective and evaluative components) This world-renowned questionnaire, studied for its validity, reliability and responsiveness to change, is commonly used in RCTs [52, 13, 72-77].

Furthermore, the third International Consultation on Sexual Medicine underlined the importance of assessing vestibular sensitivity [78]. Our laboratory recently developed an algometer to measure the vulvar pain threshold and tolerance in women with PVD. A gradual pressure (1 to 1000 grams) is applied to three distinct points of the vestibule at the 3, 6 and 9 o'clock positions [79]. Each of these pressure points is applied randomly (e.g. 3,6,9 or 3,9,6 or 6,9,3.). During this procedure, each participant is asked to indicate when

they start to feel pain (pain threshold) and subsequently the maximal pressure they can tolerate (pain tolerance) (see [62] for more details). Pain intensity is assessed throughout the test using a Computerized Visual analog scale (CoVas). This assessment has shown good reliability and validity [79].

Sexual function measurements

The Female Sexual Function Index (FSFI) is a multidimensional measure of sexual function evaluating desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain. In addition to good psychometric properties (reliability, internal consistency and responsiveness to change [80, 8], normative data are available for this questionnaire suggesting clinical levels of dysfunctions [81].

In order to measure the participant's sexual satisfaction, the Global Measure of Sexual Satisfaction (GMSS) questionnaire is used. This questionnaire also presents good psychometric properties (high level of internal consistency and test-retest reliability) [82]. Inclusion of these questionnaires is in line with the recommendations of the IMMPACT consensus group [66] recommending evaluation of the impact of pain on functions.

Psychological distress

Many studies have also determined that vulvodynia may even be a source of psychological distress [83, 5]. For these important reasons, different psychological variables are evaluated.

The Pain Catastrophizing Scale (PCS) is a questionnaire with good reliability, consistency and responsiveness [8, 84] for evaluating the level of pain catastrophization, a robust predictor of pain and incapacity.

The State-Trait Anxiety Inventory of Spielberger (IASTA) allows discrimination between anxiety as a trait of personality or an emotional response to a situation [85]. This questionnaire has shown a good reliability, consistency and responsiveness [8, 85].

The Beck Depression Inventory questionnaire (BDI) [86] was recommended by Dworkin et al. [66] for assessing depression [87] and has been studied for its reliability and consistency [87].

The Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS-20) evaluating fear of pain also shows good psychometric properties [88, 89].

Satisfaction with treatment and the Patient's Global Impression of Change (PGIC)

This dimension is also evaluated [90, 91]. PGIC is a validated questionnaire [92] through which patients self-report selected measures to evaluate perceived reduction in pain using a 7-point scale ranging from “very much improved” to “very much worse” and rate their treatment satisfaction over an 11-point scale that ranges from “completely satisfied” to “completely dissatisfied” in order to assess the clinical significance of the results.

Statistical considerations

Sample size, power, and statistical analysis methods

A total sample size of 34 participants is sufficient to detect a clinical minimal significant difference of 2 [66, 93] on a NRS (unpaired t-test; $\alpha = 0.05$; $\beta = 0.80$, standard deviation of 2.0) based on the efficacy of tDCS in other painful conditions [57, 94]. This estimation is conservative considering that tDCS in chronic pain demonstrated a mean pain reduction of 4.34 points [40] and that the available case study in a woman with vulvodynia showed a reduction of 10 points [49]. To account for potential dropouts, a total of 40 subjects are being recruited. This estimated dropout rate (< 15%) is based on available studies and our own RCT experience in women with PVD [13, 77, 95].

Statistical analyses

Baseline characteristics of the sample will be presented using descriptive statistics. Analyses will be done on the intention-to-treat basis. Parametric test assumptions will be examined and reported. If the data is not normally distributed, nonparametric data will be transformed. The effects of treatment on pain, sexual function and psychological distress will be examined using a mixed linear model for repeated measures. One of the factors will

be the GROUP, at two levels (treatment group: active tDCS and control group: sham tDCS), while the repeated factor will be TIME (baseline, 2-week post-treatment, and 3-month follow-up assessments). Treatment efficacy will be judged on the basis of a significant GROUP*TIME interaction and contrast analysis (i.e., Tukey-Kramer contrasts when using a mixed-model approach) [96] to detect any differences. The difference between the two groups regarding satisfaction and PGIC will also be assessed using mixed linear model for repeated measures. However, baseline assessment will not be a repeated time-factor for these analyses. All statistical analyses will be conducted at a level of significance of 0.05. Sensitivity analyses will be conducted to explore the effect of multiple imputation methods to replace missing data. Non-robustness of our results due to missing value will be noted and discussed.

Ethical aspects

The study has received ethical approval by the Research Ethics Board of the CHUS (14-169). Every potential participant is made aware that there will be no impact on her medical care if she decides not to participate in the study. Women who refuse to participate in the study or who do not fulfill the eligibility criteria are followed by the clinical staff using the most recent proposed vulvodynia guidelines. Informed consent is obtained from all participants prior to trial inclusion. This trial is registered at clinicaltrials.gov NCT02543593.

Discussion

This is the first study to evaluate the efficacy of tDCS for reducing pain during intercourse in women with PVD. Considering that the current literature about PVD pathophysiology has converged toward the cause being central pain sensitization, tDCS is a promising treatment targeting central mechanisms rather than focusing strictly on the vestibule.

The plausibility of treatment effects relies on a large body of evidence supporting treatment efficacy in various chronic pain conditions [40] including a case study showing complete pain resolution in a woman with vulvodynia [49]. The underlying mechanisms of action also support the potential short and long-lasting effects in women with PVD. Immediate

effects of tDCS are explained by polarity-dependent shifts of the resting membrane potential and consequent alteration of corticospinal excitability at the stimulation site. Alteration leads to facilitation or inhibition of the superficial structures and of deeper and more remote brain areas related to pain modulation, such as the periaqueducal grey, insula, and thalamus [40]. Thus, the immediate effects of tDCS are a consequence of neuronal hyperexcitability caused by the anode or hypoexcitability induced by the cathode [47], while the long-lasting effects of tDCS seem to depend on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-efficacy changes [97]. In patients with chronic pain, the anode is commonly placed over the motor cortex (M1) [98]. According to functional imaging studies, stimulation of the motor cortex modulates activity in the limbic system, brainstem and spinal cord, which are all involved in the emotional component of pain [99-101]. Therefore, even if the genital zone is located deeper in the central sulcus of the somato-sensorial cortex, available evidence suggests that the mechanism of action of tDCS for reducing pain involves rather the emotional component of pain.

Blinding of participants, evaluators and investigators as well as the use of recommended validated tools strengthened our study design. As for other clinical trials, the greatest challenges pertain to participant retention. Strategies implemented to minimize attrition are: 1) each participant is required to supply her contact information such as phone number(s) and e-mail address; 2) a research assistant makes sure to remind participants of their appointments as well as the importance of their continuous participation; 3) all appointments are flexible to fit in with the participants' schedule (i.e. early morning, late in the evening, etc.); 4) participants receive a \$20 compensation at three different stages of the study (assessments) to cover travel expenses and their participation in the study. Adherence to the study protocol is also promoted throughout the trial. The physiotherapist-evaluator has received a standardized training to ensure homogeneity of procedures and reduce bias due to the evaluator. This physiotherapist-evaluator also has access to a detailed written assessment protocol (Version 4 - Nov. 2, 2015). The research professional in charge of treatment is not involved in patient assessment and similarly has received proper training for the application of tDCS. The PI also carries out a weekly supervision of the physiotherapist's and professional's adherence to protocols. Moreover, the effectiveness of

blinding for all physiotherapists and patients is evaluated with a questionnaire. Participants are also asked to abstain from following other treatment during their enrollment in the study and this is monitored at their 2-week post-treatment and 3-month follow-up assessments.

This randomized placebo-controlled trial addresses the urgent need to provide evidence-based treatments for women with PVD. Given the efficacy found in various chronic pain conditions and the promising results obtained in a case report study in a woman with vulvodynia, this new treatment avenue may give hope to women who have experienced failure with the available localized treatments.

Trial status

Recruitment of participants is ongoing at the Research Center of the CHUS. Forty women with PVD are planned to be recruited and randomized from December 2014 to May 2016.

Abbreviations

ANOVA, analysis of variance; BDI, Beck depression inventory questionnaire; CBT, cognitive behavioral therapy; CNS, central nervous system; CoVas, computerized visual analog scale; CHUS, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke; FSFI, Female sexual function index; GMSS, Global measure of sexual satisfaction; IASTA, State-trait anxiety inventory of Spielberger; IMMPACT, Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials; M1, motor cortex; mA, milliamperes; MPQ, McGill Pain Questionnaire; NMDA, N-methyl-D-aspartate; NIBS, non-invasive brain stimulation; NRS, numeric rating scale; PASS-20, Pain Anxiety Symptoms Scale; PCS, Pain Catastrophizing Scale; PGIC, Patient's global impression of change; PVD, Provoked vestibulodynia; RCT, Randomized controlled trial; SSRIs, Selective serotonin reuptake inhibitors; tDCS, transcranial direct-current stimulation.

Competing interest

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

AM, GL and MM conceived the study and helped draft the manuscript. VG, GW, YAB and IG provided assistance in study design and implementation. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

This research is funded by an operating grant from the Research Center of the CHUS. Drs. Morin and Léonard are supported by a Junior 1 research scholar of the Fonds de la recherche du Québec – Santé (FRQ–S).

References

1. Harlow BL, Kunitz CG, Nguyen RHN, Rydell SA, Turner RM, Macle hose RF. Prevalence of symptoms consistent with a diagnosis of vulvodynia: Population-based estimates from 2 geographic regions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210(1):40.e1-.e8. doi:10.1016/j.ajog.2013.09.033.
2. Friedrich EG, Jr. Vulvar vestibulitis syndrome. *The Journal of reproductive medicine*. 1987;32(2):110-4.
3. Payne KA, Binik YM, Amsel R, Khalife S. When sex hurts, anxiety and fear orient attention towards pain. *European journal of pain (London, England)*. 2005;9(4):427-36. doi:10.1016/j.ejpain.2004.10.003.
4. Arnold LD, Bachmann GA, Rosen R, Kelly S, Rhoads GG. Vulvodynia: characteristics and associations with comorbidities and quality of life. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(3):617-24. doi:10.1097/01.AOG.0000199951.26822.27.
5. Desrochers G, Bergeron S, Landry T, Jodoin M. Do psychosexual factors play a role in the etiology of provoked vestibulodynia? A critical review. *Journal of sex & marital therapy*. 2008;34(3):198-226. doi:10.1080/00926230701866083; 10.1080/00926230701866083.
6. Gordon AS, Panahian-Jand M, McComb F, Melegari C, Sharp S. Characteristics of women with vulvar pain disorders: responses to a Web-based survey. *Journal of sex & marital therapy*. 2003;29 Suppl 1:45-58. doi:10.1080/713847126.
7. Haefner HK, Collins ME, Davis GD, Edwards L, Foster DC, Hartmann ED et al. The vulvodynia guideline. *Journal of lower genital tract disease*. 2005;9(1):40-51.
8. Goldfinger C, Pukall CF, Gentilcore-Saulnier E, McLean L, Chamberlain S. A prospective study of pelvic floor physical therapy: pain and psychosexual outcomes in provoked vestibulodynia. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(7):1955-68. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01304.x; 10.1111/j.1743-6109.2009.01304.x.
9. Danielsson I, Torstensson T, Brodda-Jansen G, Bohm-Starke N. EMG biofeedback versus topical lidocaine gel: a randomized study for the treatment of women with vulvar vestibulitis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2006;85(11):1360-7. doi:10.1080/00016340600883401.
10. Dykstra DD, Presthus J. Botulinum toxin type A for the treatment of provoked vestibulodynia: an open-label, pilot study. *The Journal of reproductive medicine*. 2006;51(6):467-70.

11. Goldstein A, Burrows L, Goldstein I. Can oral contraceptives cause vestibulodynia? *J Sex Med.* 2010;7(4 Pt 1):1585-7. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01685.x.
12. Landry T, Bergeron S, Dupuis MJ, Desrochers G. The treatment of provoked vestibulodynia: a critical review. *The Clinical journal of pain.* 2008;24(2):155-71. doi:10.1097/AJP.0b013e31815aac4d; 10.1097/AJP.0b013e31815aac4d.
13. Bergeron S, Binik YM, Khalife S, Pagidas K, Glazer HI, Meana M et al. A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. *Pain.* 2001;91(3):297-306.
14. Pukall C, Kandyba K, Amsel R, Khalife S, Binik Y. Effectiveness of hypnosis for the treatment of vulvar vestibulitis syndrome: a preliminary investigation. *The journal of sexual medicine.* 2007;4(2):417-25. doi:10.1111/j.1743-6109.2006.00425.x.
15. Powell J, Wojnarowska F. Acupuncture for vulvodynia. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1999;92(11):579-81.
16. Reed BD, Caron AM, Gorenflo DW, Haefner HK. Treatment of vulvodynia with tricyclic antidepressants: efficacy and associated factors. *Journal of lower genital tract disease.* 2006;10(4):245-51. doi:10.1097/01.lgt.0000225899.75207.0a.
17. Pukall CF, Smith KB, Chamberlain SM. Provoked vestibulodynia. *Women's health (London, England).* 2007;3(5):583-92. doi:10.2217/17455057.3.5.583; 10.2217/17455057.3.5.583.
18. Stockdale CK, Lawson HW. 2013 Vulvodynia Guideline update. *Journal of lower genital tract disease.* 2014;18(2):93-100. doi:10.1097/LGT.0000000000000021; 10.1097/LGT.0000000000000021.
19. Woolf CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology.* 2007;106(4):864-7. doi:10.1097/01.anes.0000264769.87038.55.
20. Simis M, Reidler JS, Duarte Macea D, Moreno Duarte I, Wang X, Lenkinski R et al. Investigation of Central Nervous System Dysfunction in Chronic Pelvic Pain Using Magnetic Resonance Spectroscopy and Noninvasive Brain Stimulation. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain.* 2014. doi:10.1111/papr.12202; 10.1111/papr.12202.
21. Giesecke J, Reed BD, Haefner HK, Giesecke T, Clauw DJ, Gracely RH. Quantitative sensory testing in vulvodynia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity. *Obstetrics and gynecology.* 2004;104(1):126-33. doi:10.1097/01.AOG.0000129238.49397.4e.
22. Granot M, Friedman M, Yarnitsky D, Zimmer EZ. Enhancement of the perception of systemic pain in women with vulvar vestibulitis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2002;109(8):863-6.
23. Pukall CF, Binik YM, Khalife S, Amsel R, Abbott FV. Vestibular tactile and pain thresholds in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain.* 2002;96(1-2):163-75.
24. Pukall CF, Strigo IA, Binik YM, Amsel R, Khalife S, Bushnell MC. Neural correlates of painful genital touch in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain.* 2005;115(1-2):118-27. doi:10.1016/j.pain.2005.02.020.
25. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *The Journal of rheumatology.* 2004;31(2):364-78.

26. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46(5):1333-43. doi:10.1002/art.10225.
27. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain : a journal of neurology*. 2004;127(Pt 4):835-43. doi:10.1093/brain/awh098.
28. Bernstein CN, Frankenstein UN, Rawsthorne P, Pitz M, Summers R, McIntyre MC. Cortical mapping of visceral pain in patients with GI disorders using functional magnetic resonance imaging. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002;97(2):319-27. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05464.x.
29. Chang L, Berman S, Mayer EA, Suyenobu B, Derbyshire S, Naliboff B et al. Brain responses to visceral and somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(6):1354-61. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07478.x.
30. Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology*. 2000;118(5):842-8.
31. Naliboff BD, Derbyshire SW, Munakata J, Berman S, Mandelkern M, Chang L et al. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosomatic medicine*. 2001;63(3):365-75.
32. Ringel Y, Drossman DA, Turkington TG, Bradshaw B, Hawk TC, Bangdiwala S et al. Regional brain activation in response to rectal distension in patients with irritable bowel syndrome and the effect of a history of abuse. *Digestive diseases and sciences*. 2003;48(9):1774-81.
33. Verne GN, Himes NC, Robinson ME, Gopinath KS, Briggs RW, Crosson B et al. Central representation of visceral and cutaneous hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain*. 2003;103(1-2):99-110.
34. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(2):613-23. doi:10.1002/art.20063.
35. Schweinhardt P, Kuchinad A, Pukall CF, Bushnell MC. Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain. *Pain*. 2008;140(3):411-9. doi:10.1016/j.pain.2008.09.014; 10.1016/j.pain.2008.09.014.
36. Zolnoun DA, Rohl J, Moore CG, Perinetti-Liebert C, Lamvu GM, Maixner W. Overlap between orofacial pain and vulvar vestibulitis syndrome. *The Clinical journal of pain*. 2008;24(3):187-91. doi:10.1097/AJP.0b013e318159f976; 10.1097/AJP.0b013e318159f976.
37. Hauser W, Petzke F, Uceyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(3):532-43. doi:10.1093/rheumatology/keq354; 10.1093/rheumatology/keq354.
38. Chao GQ, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of amitriptyline for treating irritable bowel syndrome. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2013;52(4):419-24.
39. Brown CS, Wan J, Bachmann G, Rosen R. Self-management, amitriptyline, and amitriptyline plus triamcinolone in the management of vulvodynia. *Journal of women's health (2002)*. 2009;18(2):163-9. doi:10.1089/jwh.2007.0676; 10.1089/jwh.2007.0676.

40. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2014;125(9):1847-58. doi:10.1016/j.clinph.2014.01.020; 10.1016/j.clinph.2014.01.020.
41. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006;122(1-2):197-209. doi:10.1016/j.pain.2006.02.023.
42. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54(12):3988-98. doi:10.1002/art.22195.
43. Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2010;11(5):436-42. doi:10.1016/j.jpain.2009.08.011; 10.1016/j.jpain.2009.08.011.
44. Kim YJ, Ku J, Kim HJ, Im DJ, Lee HS, Han KA et al. Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Annals of rehabilitation medicine*. 2013;37(6):766-76. doi:10.5535/arm.2013.37.6.766; 10.5535/arm.2013.37.6.766.
45. Fenton BW, Palmieri PA, Boggio P, Fanning J, Fregni F. A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain stimulation*. 2009;2(2):103-7. doi:10.1016/j.brs.2008.09.009; 10.1016/j.brs.2008.09.009.
46. Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of pain and symptom management*. 2010;39(5):890-903. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.09.023; 10.1016/j.jpainsymman.2009.09.023.
47. Thibaut A, Chatelle C, Gosseries O, Laureys S, Bruno MA. Transcranial direct current stimulation: a new tool for neurostimulation. *Revue neurologique*. 2013;169(2):108-20. doi:10.1016/j.neurol.2012.05.008; 10.1016/j.neurol.2012.05.008.
48. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2011;47(2):309-26.
49. Cecilio SB, Zaghi S, Cecilio LB, Correa CF, Fregni F. Exploring a novel therapeutic approach with noninvasive cortical stimulation for vulvodynia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199(6):e6-7. doi:10.1016/j.ajog.2008.08.034; 10.1016/j.ajog.2008.08.034.
50. Morin M, Bergeron S, Khalife S, Mayrand MH, Binik YM. Morphometry of the Pelvic Floor Muscles in Women With and Without Provoked Vestibulodynia Using 4D Ultrasound. *The journal of sexual medicine*. 2014;11(3):776-85. doi:10.1111/jsm.12367; 10.1111/jsm.12367.
51. Bergeron S, Brown C, Lord MJ, Oala M, Binik YM, Khalife S. Physical therapy for vulvar vestibulitis syndrome: a retrospective study. *Journal of sex & marital therapy*. 2002;28(3):183-92.

52. Bergeron S, Binik YM, Khalife S, Pagidas K, Glazer HI. Vulvar vestibulitis syndrome: reliability of diagnosis and evaluation of current diagnostic criteria. *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(1):45-51.
53. Corsini-Munt S, Bergeron S, Rosen NO, Steben M, Mayrand MH, Delisle I et al. A comparison of cognitive-behavioral couple therapy and lidocaine in the treatment of provoked vestibulodynia: study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. 2014;15:506. doi:10.1186/1745-6215-15-506.
54. Morin M, Dumoulin C, Bergeron S, Mayrand MH, Khalife S, Waddell G et al. Randomized clinical trial of physiotherapy treatment compared to overnight lidocaine ointment in women suffering from provoked vestibulodynia : Design and Methods. Submitted to *clinical trials.gov*. 2014.
55. Moyal-Barracco M, Lynch PJ. 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodynia: a historical perspective. *The Journal of reproductive medicine*. 2004;49(10):772-7.
56. Reidler JS, Mendonca ME, Santana MB, Wang X, Lenkinski R, Motta AF et al. Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2012;13(5):450-8. doi:10.1016/j.jpain.2012.01.005; 10.1016/j.jpain.2012.01.005.
57. Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(9):2565-77. doi:10.1093/brain/awq184; 10.1093/brain/awq184.
58. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-901.
59. Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, Brunoni AR, Marangolo P, Leite J et al. Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clin Res Regul Aff*. 2014;32(1):22-35. doi:10.3109/10601333.2015.980944.
60. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2003;114(11):2220-2; author reply 2-3.
61. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2006;117(4):845-50. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.003.
62. Cyr M-P, Bourbonnais D, Pinard A, Dubois O, Morin M. Reliability and Convergent Validity of the Algometer for Vestibular Pain Assessment in Women with Provoked Vestibulodynia *Pain Medicine*. 2015. doi:10.1093/pm/pnv069.
63. Marchand S, Li J, Charest J. Effects of caffeine on analgesia from transcutaneous electrical nerve stimulation. *The New England journal of medicine*. 1995;333(5):325-6. doi:10.1056/NEJM199508033330521.
64. Leonard G, Goffaux P, Mathieu D, Blanchard J, Kenny B, Marchand S. Evidence of descending inhibition deficits in atypical but not classical trigeminal neuralgia. *Pain*. 2009;147(1-3):217-23. doi:10.1016/j.pain.2009.09.009; 10.1016/j.pain.2009.09.009.

65. Bohm-Starke N, Hilliges M, Blomgren B, Falconer C, Rylander E. Increased blood flow and erythema in the posterior vestibular mucosa in vulvar vestibulitis(1). *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(6):1067-74.
66. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113(1-2):9-19. doi:10.1016/j.pain.2004.09.012.
67. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *The Surgical clinics of North America*. 1999;79(2):231-52.
68. Morin M, Bergeron S, Khalife S, Binik I, Ouellet S. Dynamometric assessment of the pelvic floor muscle function in women with and without provoked vestibulodynia. *Neurourology and urodynamics*. 2010;29:1140-1.
69. Morin M, Bergeron S, Khalife S, Binik I, Mayrand MH. Morphometry of the pelvic floor muscles in women with and without provoked vestibulodynia using 3D/4D ultrasonography. *J Sex Med*. 2011;8(suppl 2):56.
70. Bergeron S, Khalife S, Dupuis MJ, editors. Provoked vestibulodynia: A randomized comparison of cognitive-behavioral therapy and medical management. Communicatoin présentée dans le cadre d'un symposium au congrès annuel de l'International Society for the Study of Women and Sexual Health; 2008 20082008.
71. Turk DC, Dworkin RH, Burke LB, Gershon R, Rothman M, Scott J et al. Developing patient-reported outcome measures for pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2006;125(3):208-15. doi:10.1016/j.pain.2006.09.028.
72. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-99.
73. Davidoff G, Guarracini M, Roth E, Sliwa J, Yarkony G. Trazodone hydrochloride in the treatment of dysesthetic pain in traumatic myelopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 1987;29(2):151-61.
74. Hays H, Hagen N, Thirlwell M, Dhaliwal H, Babul N, Harsanyi Z et al. Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. *Cancer*. 1994;74(6):1808-16.
75. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009;26(10):1019-26. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02806.x; 10.1111/j.1464-5491.2009.02806.x.
76. Moy I, Milad MP, Barnes R, Confino E, Kazer RR, Zhang X. Randomized controlled trial: effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2011;95(2):583-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.05.024; 10.1016/j.fertnstert.2010.05.024.
77. Foster DC, Kotok MB, Huang LS, Watts A, Oakes D, Howard FM et al. Oral desipramine and topical lidocaine for vulvodynia: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(3):583-93. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e9e0ab; 10.1097/AOG.0b013e3181e9e0ab.
78. van Lankveld JJ, Granot M, Weijmar Schultz WC, Binik YM, Wesselmann U, Pukall CF et al. Women's sexual pain disorders. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(1 Pt 2):615-31. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01631.x; 10.1111/j.1743-6109.2009.01631.x.
79. Cyr MP, Morin M, Pinard A, Dubois O, Bourbonnais D. Reliability and validity of a new instrument for vestibular pain assessment in women with provoked vestibulodynia. *J Sex Med*. 2014;11(suppl 4):213-37.

80. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of sex & marital therapy*. 2000;26(2):191-208. doi:10.1080/009262300278597.
81. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *Journal of sex & marital therapy*. 2005;31(1):1-20. doi:10.1080/00926230590475206.
82. Lawrance K, Byers ES. Sexual satisfaction in long-term heterosexual relationship: The Interpersonal exchange model of sexual satisfaction. *Personal Relationships*. 1995;2:267-85.
83. Meana M, Binik YM, Khalife S, Cohen DR. Biopsychosocial profile of women with dyspareunia. *Obstetrics and gynecology*. 1997;90(4 Pt 1):583-9.
84. French D, Noel M, Vigneau F, French J, Cyr C, Evans R. PCS-CF: A French-language, French-Canadian adaptation of the Pain Catastrophizing Scale. *Can J Behav Sci*. 2005;37(3):181-92.
85. Gauthier J, Bouchard S. Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. [A French-Canadian adaptation of the revised version of Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory.]. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*. 1993;25(4):559-78. doi:10.1037/h0078881.
86. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II, Beck depression inventory: manual. vol Book, Whole. San Antonio, Tex; Boston: Psychological Corp; 1996.
87. Bourque P, Beaudette D. Étude psychométrique du questionnaire de dépression de Beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires francophones. [Psychometric study of the Beck Depression Inventory on a sample of French-speaking university students.]. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*. 1982;14(3):211-8. doi:10.1037/h0081254.
88. Coons MJ, Hadjistavropoulos HD, Asmundson GJ. Factor structure and psychometric properties of the Pain Anxiety Symptoms Scale-20 in a community physiotherapy clinic sample. *European journal of pain (London, England)*. 2004;8(6):511-6. doi:10.1016/j.ejpain.2003.11.018.
89. McCracken LM, Dhingra L. A short version of the Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS-20): preliminary development and validity. *Pain research & management : the journal of the Canadian Pain Society = journal de la société canadienne pour le traitement de la douleur*. 2002;7(1):45-50.
90. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58.
91. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2004;27(1):26-35. doi:10.1016/j.jmpt.2003.11.003.
92. Farrar JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically important changes in acute pain outcome measures: a validation study. *Journal of pain and symptom management*. 2003;25(5):406-11.
93. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain*. 2000;88(3):287-94.

94. Borckardt JJ, Romagnuolo J, Reeves ST, Madan A, Frohman H, Beam W et al. Feasibility, safety, and effectiveness of transcranial direct current stimulation for decreasing post-ERCP pain: a randomized, sham-controlled, pilot study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;73(6):1158-64. doi:10.1016/j.gie.2011.01.050; 10.1016/j.gie.2011.01.050.
95. Morin M, Dumoulin C, Bergeron S, Mayrand MH, Khalife S, Waddell G et al. Randomized clinical trial of multimodal physiotherapy treatment compared to overnight lidocaine ointment in women with provoked vestibulodynia: Design and methods. *Contemporary clinical trials*. 2016;46:52-9. doi:10.1016/j.cct.2015.11.013.
96. Neter J, Wasserman W, Kutner MH. *Applied linear statistical models*. vol Book, Whole. Boston: Irwin; 1990.
97. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 10):2238-47.
98. Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Le Pera D et al. Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 1999;110(8):1475-80.
99. Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage*. 2007;34(1):310-21. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.037.
100. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*. 1999;83(2):259-73.
101. Garcia-Larrea L, Peyron R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage*. 2007;37 Suppl 1:S71-9. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.05.062.

Chapitre V – Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée

AVANT-PROPOS DE L'ARTICLE NO 2

Efficacy of transcranial direct current stimulation in women with provoked vestibulodynia

Annie Morin, Guillaume Léonard, Véronique Gougeon, Marie-Pierre Cyr, Guy Waddell, Yves-André Bureau, Isabelle Girard, Mélanie Morin.

Article scientifique soumis à la revue scientifique *American Journal of Obstetric and Gynecology* (16 novembre 2016).

Article scientifique accepté par la revue scientifique *American Journal of Obstetric and Gynecology* (25 février 2017).

Article scientifique publié en ligne par la revue scientifique *American Journal of Obstetric and Gynecology* (14 mars 2017).

La publication de cet article scientifique dans l'*American Journal of Obstetrics and Gynecology* nous a permis de rapporter à la communauté scientifique l'efficacité réelle de la tDCS dans le traitement de la douleur lors des relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP.

Cette étude avait pour but de vérifier l'efficacité de la tDCS réelle à réduire la douleur lors des relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP (objectif 1) et de comparer les effets de la tDCS réelle et de la tDCS simulée sur l'aspect qualitatif de la douleur, la sensibilité vulvaire, la fonction sexuelle globale, la détresse psychologique, la satisfaction face au traitement reçu, l'impression globale de changement (objectif 2). Pour ce faire, nous avons comparé l'effet analgésique d'un traitement de tDCS réelle (10 séances, 20 minutes, 2mA) à un traitement de tDCS simulée (sham), de même que les effets sur les autres variables indépendantes cliniques et psychosexuelles. Les participantes étaient assignées de manière aléatoire à l'un ou l'autre des groupes de traitement à l'étude et l'essai clinique était mené à triple insu (participante, intervenante et évaluateur).

À partir des évidences actuelles en lien avec l'effet analgésique de la tDCS démontrée auprès de patients atteints de conditions douloureuses variées (Antal et al., 2010; Fregni, Boggio, Lima, Ferreira, Wagner, Rigonatti, et al., 2006; Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, Natalle, et al., 2006; Kim et al., 2013), de même que dans une étude de cas réalisée en 2008 auprès d'une femme atteinte de vulvodynie mixte (Cecilio et al., 2008), nous avons émis comme hypothèse que la tDCS réelle serait significativement plus efficace que la tDCS simulée pour réduire la douleur lors des relations sexuelles.

Afin de déterminer l'effet analgésique de la tDCS, nous avons demandé aux participantes de quantifier leur douleur perçue lors des relations sexuelles sur une ÉN allant de 0 à 10 et de remplir plusieurs questionnaires standardisés et validés. L'évaluation de la douleur, des variables cliniques et psychosexuelles ont eu lieu à trois reprises au cours de l'étude, soit pré-traitement, deux semaines et trois mois post-traitement.

Les détails méthodologiques ainsi que les résultats complets sont présentés dans les pages suivantes. Marie-Pierre Cyr, ainsi que les Drs Véronique Gougeon, Guy Waddell, Yves-André Bureau et Isabelle Girard ont collaboré à la mise en place et à la réalisation du protocole de recherche. La collecte, de même que l'analyse des données, ainsi que la rédaction de la première version de l'article ont été réalisées par l'étudiante. Les coauteurs ont par la suite lu et commenté l'article afin de le bonifier. L'étudiante avait la responsabilité d'apporter les corrections nécessaires et de resoumettre une version améliorée aux coauteurs, et ce, jusqu'à ce que tous soient satisfaits de l'article. Conformément aux exigences du journal dans lequel l'article a été publié, le style des références bibliographiques est différent.

RÉSUMÉ

Introduction: Malgré les traitements actuellement offerts aux femmes atteintes de VP, une forte proportion d'entre elles y sont réfractaires. Ceci s'explique probablement par le fait que la pathophysiologie de la VP ne se limite pas au niveau vulvaire, mais implique également une altération du système nerveux central. La tDCS aurait la capacité d'activer ou de réactiver l'activité de certaines régions corticales. Une étude de cas a par ailleurs rapporté l'efficacité de la tDCS pour traiter les douleurs vulvaires. Cependant, aucun ECR n'a confirmé cette observation.

Objectif: Comparer l'efficacité de la tDCS réelle à la tDCS simulée (traitement placebo) pour réduire la douleur pendant les relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP.

Méthode: Quarante femmes atteintes de VP ont été randomisées à l'un des deux groupes de traitement à l'étude (n=20/groupe), soit 10 séances de tDCS anodique réelle (2 mA) ou simulée appliquée au niveau du cortex moteur pendant 20 minutes. Les évaluations ont été réalisées en pré-traitement (T0), ainsi que deux semaines (T1) et trois mois post-traitement (T2). La mesure d'effet primaire était l'intensité de la douleur lors des relations sexuelles, évaluée sur une échelle verbale numérique à 11 niveaux. Les mesures d'effets secondaires ciblaient la détresse sexuelle et la satisfaction face au traitement reçu.

Résultats: Aucune différence significative n'a été observée entre la tDCS réelle et simulée quant à la réduction de la douleur lors des relations sexuelles à T1 ($p=0,84$) et à T2 ($p=0,09$). L'intensité moyenne de la douleur à T0, T1 et T2 était respectivement de 6,8 (5,9-7,7), 5,6 (4,7-6,5) et 6,1 (5,1-7,0) pour la tDCS réelle (T0 vs T1; $p=0,03$ et T0 vs T2; $p=0,34$) versus 7,5 (6,6-8,4), 5,7 (4,8-6,6) et 5,0 (4,1-5,8) pour la tDCS simulée (T0 vs T1; $p=0,001$ et T0 vs T2; $p<0,001$). Comparativement au traitement placebo, la tDCS réelle n'a pas amélioré la détresse sexuelle à T1 ($p=0,26$) et à T2 ($p=0,19$). En outre, les femmes ont rapporté une satisfaction comparable face au traitement reçu à T1 ($p=0,42$) et à T2 ($p=0,14$), soit respectivement de 58% et de 42% (tDCS réelle), et de 70% aux deux temps (tDCS simulée).

Conclusion: La tDCS réelle ne semble pas plus efficace que le traitement de tDCS placebo pour réduire la douleur lors des relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP.

Title page

Efficacy of transcranial direct current stimulation in women with provoked vestibulodynia

Authors:

Annie MORIN, MSc
Guillaume LEONARD, PT, PhD
Véronique GOUGEON, MSc
Marie-Pierre CYR, MPT
Guy WADDELL, MD
Yves-André BUREAU, MD
Isabelle GIRARD, MD
Mélanie MORIN, PT, PhD*Corresponding author

Conflict of interest statement

The authors report no conflict of interest.

Trial registration

Clinicaltrials.gov, NCT02543593; registration date: September 4, 2015.

Short title: Brain stimulation in women with vestibulodynia.

Condensation: Transcranial brain stimulation does not reduce pain intensity during intercourse in women with provoked vestibulodynia compared to sham stimulation.

Word count: Abstract: 474 words; Main text: 2998 words.

Abstract

Background

Provoked vestibulodynia (PVD) is a highly prevalent condition characterized by acute recurrent pain located at the vaginal entrance in response to pressure application or attempt of vaginal penetration. Despite a wide variety of treatments offered to women with PVD, a high proportion of women are refractory to conventional treatment. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation technique that has been shown effective for improving various chronic pain conditions. Growing evidence suggests that the central nervous system (CNS) could play a key role in PVD. Targeting the CNS could be a promising treatment avenue for women suffering from PVD.

Objective

The purpose of this study was to evaluate and compare the efficacy of active and sham tDCS in reducing pain intensity during intercourse in women with PVD.

Study design

We conducted a triple-blind, parallel group, randomized controlled trial (RCT). Women, aged between 17-45 years and diagnosed with PVD by a gynecologist using a validated protocol were randomized to 10 sessions of either active tDCS (intensity = 2mA) or 10 sessions of sham tDCS, over a 2-week period. Both active and sham tDCS were applied for 20 minutes, with the anode positioned over the primary motor cortex (M1), and the cathode, over the contralateral supraorbital area. Outcome measures were collected at baseline, 2 weeks after treatment and at 3-month follow-up by an evaluator blinded to group assignment. The primary objective was pain intensity during intercourse, as assessed with a numerical rating scale. Secondary outcomes focused on sexual function and distress, vestibular sensitivity, psychological distress, treatment satisfaction and patient impression of change. Statistical analyses were conducted on the intention-to-treat basis, and treatment effects were evaluated using a mixed linear model for repeated measures.

Results

A total of 40 women were randomly assigned to received either active (n=20) or sham (n=20) tDCS treatments between November 2014 and February 2016. Baseline characteristics were similar between active and sham tDCS groups. Active tDCS did not significantly reduced pain during sexual intercourse compared to sham tDCS 2 weeks after

treatment ($p=0.84$) and at follow-up ($p=0.09$). Mean [95% CI] baseline and 2-week assessment pain intensity were respectively 6.8 [5.9 - 7.7] and 5.6 [4.7 - 6.5] for active tDCS ($p=0.03$) versus 7.5 [6.6 - 8.4] and 5.7 [4.8 - 6.6] for sham tDCS ($p=0.001$). Non-significant differences between the two groups were also found in regards to sexual function and distress after treatment ($p>0.20$) and at follow-up ($p>0.10$). Overall, at 2-week assessment 68% women assigned to active tDCS reported being very much, much or slightly improved compared to 65% of women assigned to sham tDCS ($p=0.82$), and still comparable at follow-up 42% versus 65%, respectively ($p=0.15$).

Conclusion

Findings suggest that active tDCS is not more effective than sham tDCS for reducing pain in women with PVD. Likewise, no significant effects were found on sexual function, vestibular sensitivity or psychological distress.

Trial registration

Clinicaltrials.gov NCT02543593; registration date: September 4, 2015.

Key words

Chronic pain, Dyspareunia, Pain thresholds, Provoked vestibulodynia, Psychological distress, Randomized controlled trial, Sexual dysfunction, Transcranial direct-current stimulation.

Introduction

Chronic pain associated to female reproductive system is a neglected health problem.¹ By age 40, nearly 10% of women will develop vulvar pain symptoms.² Provoked vestibulodynia (PVD), the most frequent cause of pre-menopausal dyspareunia,³ is characterized by a recurrent sharp pain at vulvar entrance (vestibule) in response to pressure or vaginal penetration attempt. The current medical approach for PVD relies on empirical treatment options, including localized (i.e. topical lidocaine, physical therapy), systemic (i.e. tricyclic antidepressants, anticonvulsants), psychotherapeutic (i.e. cognitive behavioral therapy, sex therapy), and ultimately, surgical (vestibulectomy) interventions.⁴

Women with PVD not only exhibit increased vulvar sensibility, but also have lower pain threshold and tolerance to other body regions, not restricted to the vestibule area.⁵⁻⁷

Because PVD pathophysiology has been suggested to not be limited to the vulvar vestibule, central pain processing alterations similar to other chronic pain syndrome, like fibromyalgia,^{8,9} irritable bowel syndrome,¹⁰ and idiopathic back pain¹¹ might be involved.

More recently, neuromodulation treatment options namely transcranial direct-current stimulation (tDCS) has been proposed as another favorable therapeutic step for women with vulvodynia.¹² However, the evidence supporting the use of tDCS in this population is lacking. Treatments targeting the nervous system could be a promising therapeutic approach to reduce pain during intercourse for women with PVD given the central nervous system (CNS) alterations postulated in this population.⁵⁻⁷

To our knowledge, the effect of tDCS for reducing pain in women with vulvodynia has only been documented in one case study,¹³ which described remarkable long-lasting pain relief using tDCS in a woman suffering from severe chronic vulvar pain refractory to many empirical treatments. Based on Cecilio et al's observations,¹³ it could be hypothesized that active tDCS treatment compared to sham would significantly reduce pain during intercourse in women with PVD (2-week post-treatment and 3-month follow-up compared to baseline assessment).

The main purpose of this study was to evaluate and compare the efficacy of active and sham tDCS in reducing pain intensity during intercourse in women with PVD. We also compared the effects of both interventions for sexual function, vestibular sensitivity, psychological distress, treatment satisfaction and patient's global impression of change.

Materials and Methods

Study design

A triple-blind (assessor, patient, and treatment provider) randomized placebo-controlled trial was conducted. Eligible women were randomly assigned to receive either active or sham tDCS. Outcome assessments were conducted at baseline, 2 weeks after treatment and 3 months after treatment. The study protocol received ethical approval from the *Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS*, Sherbrooke, Québec. Each participant provided written informed consent before participating in the study. The study protocol was registered at clinicaltrials.gov (NCT02543593) and published in the journal *Trials*.¹⁴

Participants

Premenopausal women aged between 17-40 years old suffering from pain during sexual intercourse were recruited at the Research Center of the *Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke* between November 2014 and February 2016. Participants' eligibility was first authenticated during a telephone interview with the research coordinator. Thereafter, to further assess eligibility and confirm PVD diagnosis, a gynecological assessment was performed by a gynecologist of the research team (GW, YB or IG) following a standardized protocol.^{15,16} Women were found eligible if they experienced, in the last 6 months, moderate to severe pain ($>5/10$) in at least 90% of attempted sexual intercourse. Women with other urogynecological conditions (e.g. urinary tract or vaginal infection) or pelvic pathology associated with pelvic pain (e.g. deep dyspareunia), having additional health issues or contraindications to tDCS (i.e. family history of epilepsy) were excluded from participating in the study.

Intervention

Participants were randomized to receive 10 sessions of either active/anode or sham/placebo tDCS over a period of fourteen days. tDCS treatments were given once a day, during weekdays (Monday to Friday). Each session lasted 20 minutes¹⁷⁻²¹ and was administered by a research professional experienced in tDCS. The treatment provider was not involved in patient assessment and was blinded to the treatment allocation by selecting a preset

program of the tDCS device (NeuroConn DC stimulator, Model 0008, Ilmenau, Germany). Two electrodes were applied to the subject's scalp; the anode was placed over the motor cortex (M1)²² and the cathode over the contralateral supraorbital area.^{17-19,21,22} Saline solution (77mM NaCl) was used to soak the synthetic sponge electrode covers (35cm²). For the active tDCS condition, the intensity of the stimulation was set at 2 mA for the entire duration of treatment.^{13,17,23} These parameters have been used with many subjects in several laboratories without side effects (see²⁴ for review) apart from a slight sensation and erythema under the electrodes and possible headache in the hours following the treatment. For the sham tDCS condition, the electrodes were positioned in the same areas as for the active group. The intensity was set at 2 mA for the first 30 seconds of treatment,²¹ after which the stimulation stopped automatically. Just as for the experimental group (active tDCS), participants in the control group (sham tDCS) were advised that a brief tingling sensation may be felt at the beginning of the treatment. This method was effective for preserving subject and investigator blinding in previous studies.^{25,26}

Data collection

Outcome assessment

As recommended by the Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT),^{27,28} multiple dimensions of pain have been targeted in order to adequately evaluate the effectiveness of tDCS in reducing pain during intercourse in women with PVD. Baseline characteristics were collected during a structured interview at pretreatment assessment. Assessments were collected at baseline, 2-weeks and follow-up, except for patient's treatment satisfaction and impression of change (collected after the end of treatments only). Participants received CAD\$20 after each assessment visit for a possible total of CAD\$60.

Pain during intercourse

Participants were asked to evaluate their mean pain intensity during intercourse since the last assessment on a 0-10 verbal numeric rating scale (NRS₀₋₁₀), 0 being no pain, and 10 the worst pain ever experienced.

Questionnaires

Standardized and validated questionnaires included pain quality (McGill-Melzack Pain Questionnaire),^{29,30} sexual functioning (Female Sexual Function Index),³¹ sexual distress (Female Sexual Distress Scale),³² sexual satisfaction (Global Measure of Sexual Satisfaction),³³ and patient's treatment satisfaction and impression of change (Patient's Global Impression of Change questionnaire)^{34,35} were also completed. Psychological distress included questionnaires focusing on vaginal penetration (Vaginal Penetration Cognition Questionnaire),³⁶ catastrophizing (Pain Catastrophizing Scale),³⁷ anxiety (State-Trait Anxiety Inventory of Spielberger and Pain Anxiety Symptoms Scale),^{38,39} and depression (Beck Depression Inventory)⁴⁰.

Vestibular sensitivity

The third International Consultation on Sexual Medicine underlined the importance of assessing vestibular sensitivity.⁴¹ Our laboratory recently developed an algometer to measure vulvar pain threshold and tolerance in women with PVD. A gradual pressure (0 to 1000 grams) was applied to three distinct points of the vestibule at the 3, 6 and 9 o'clock positions.⁴² Each pressure point was applied randomly (e.g. 3,6,9 or 3,9,6 or 6,9,3.). During this procedure, each participant was asked to indicate when they started to feel pain (pressure pain threshold; PPT) and, subsequently, the maximal pressure they could tolerate (pressure pain tolerance; PPTol).⁴³ Both PPT and PPTol were identified using a Computerized Visual analog scale (COVAS) throughout the test. PPT was determined when the participant started to move the COVAS from 0 (no pain), and PPTol was established when the participant reached 10 (most intense pain tolerable). This assessment has shown good reliability and validity.⁴²

Adverse events

To report participants' adverse events during tDCS treatment, at each treatment session, the treatment provider noted participants' side effects; subjects were also asked to report any adverse events experienced during or after each tDCS session in a 2-week diary.

Sample size calculation

A sample size of 34 participants was judged sufficient to detect a clinical minimal significant difference of $2^{27,44}$ on the NRS ($\alpha=0.05$; $\beta=0.80$, standard deviation of 2.0, based on the data from previous tDCS reports^{21,45}). This estimation of treatment effect was conservative considering that tDCS demonstrated an overall effect on pain reduction of 4.3 points⁴⁶ in various chronic pains and that the available case study in a woman with vulvodynia showed a reduction of 10 points.¹³ To account for potential dropouts, a total of 40 subjects were recruited. This estimated dropout rate (<15%) was based on available studies and our own RCT experience in women with PVD.⁴⁷⁻⁴⁹

Randomization and blinding

After the baseline assessment, the participants were randomized into either the active or sham tDCS treatment (ratio 1:1) using random permuted block sizes of two and four. The allocation was managed by an independent individual of our research team following a computer-generated randomization list drawn up by an independent statistician. Participants, investigators, physiotherapist assessors and treatment provider remained blinded to group allocation and therefore, could not influence the process in any way.

Statistical Analysis

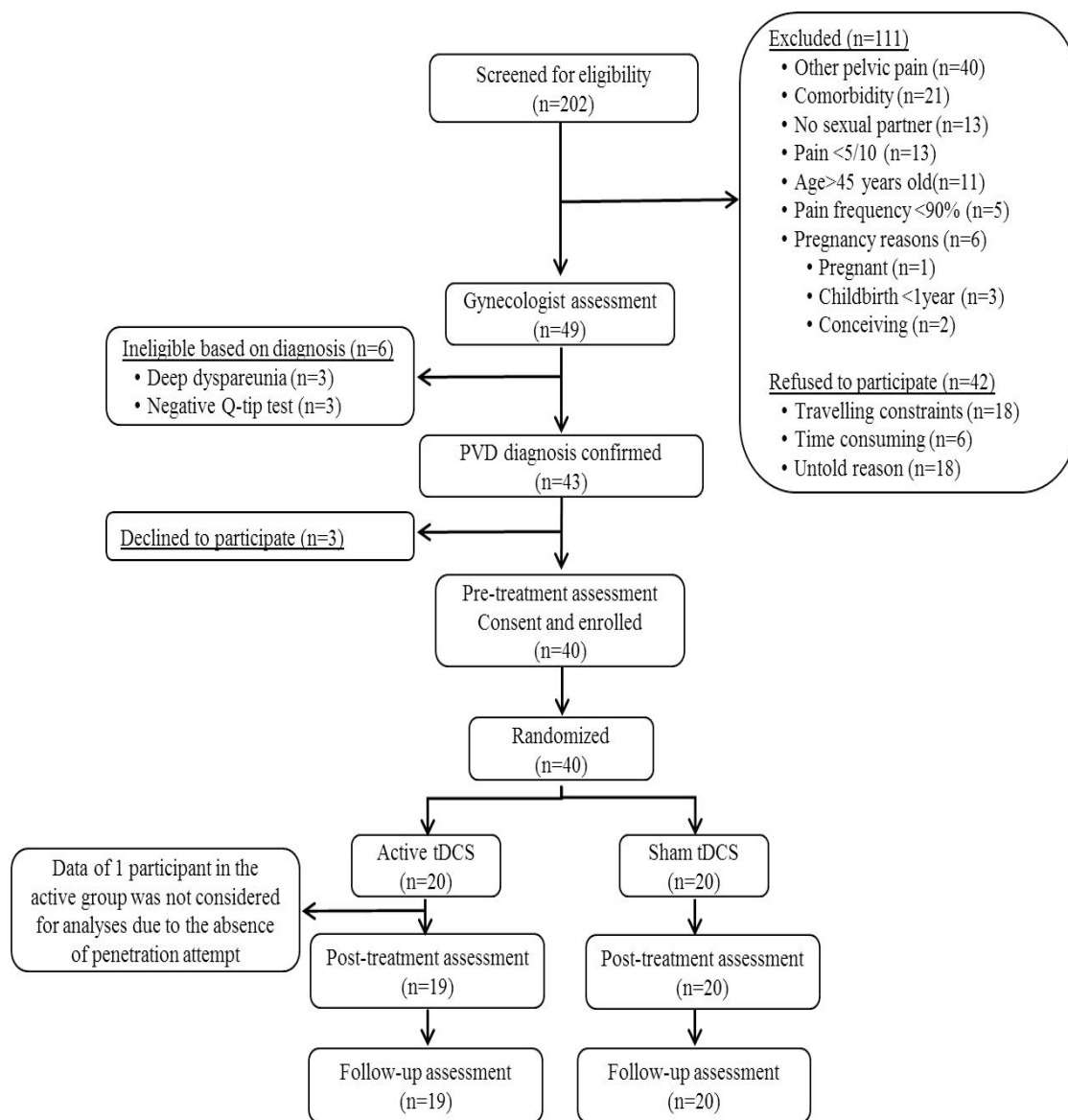
Baseline sample characteristics are presented using descriptive statistics. Analyses were done in intention-to-treat. The effects of treatment on pain, sexual function and psychological distress were examined using a mixed linear model for repeated measures. One of the factors was the GROUP (treatment group: active tDCS and control group: sham tDCS), while the repeated factor was TIME (baseline, 2-week post-treatment, and 3-month follow-up assessments). Treatment efficacy was judged on the basis of a significant GROUP*TIME interaction.⁵⁰ For some data-sets, logarithmic transformation was required to correct the distribution to normal (Pain quality, Vaginal control cognition, Anxiety-State, Depression, and Algometer). After analysis, results were converted back to their original scale. The difference between the two groups regarding satisfaction and PGIC was also assessed using mixed linear model for repeated measures. All statistical analyses were conducted at a significance level of 0.05 using Bonferroni adjustment for time factor.

Analyses were conducted with SPSS Statistics for Windows, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA).

Results

Participants

A total of 202 patients were screened for study eligibility from November 2014 through February 2016. Of these, 111 women were excluded due to ineligibility, and 42 refused to participate prior to gynecological assessment. Another 6 women were excluded at gynecologist assessment due to deep dyspareunia diagnosis (n=3), and negative Q-tips test (n=3). After receiving their PVD diagnosis, three additional women refrained to take part in the study. As a result, 40 participants were consented, scheduled for baseline assessment, randomly assigned to receive active tDCS (n=20) or sham tDCS (n=20), and reschedule for 2-week and follow-up assessments. One participants' data could not be considered in the analyses because she did not attempt any vaginal penetration after receiving treatments. All participants were fully compliant to study treatment and assessments as planned in the study protocol. None of the active or sham group received other therapeutic interventions during the study. Figure 1 shows the trial flow diagram.

Figure 1 – Participants' selection and assessments

Baseline characteristics are presented in Table 1. Participants' characteristics were well matched for both treatment groups in regard to age, education, civil status, pain intensity and frequency, age at first intercourse attempt, number of sexual partners, relationship and pain duration, PVD subtype, and use of oral contraceptive.

Table 1 – Baseline characteristics by treatment group

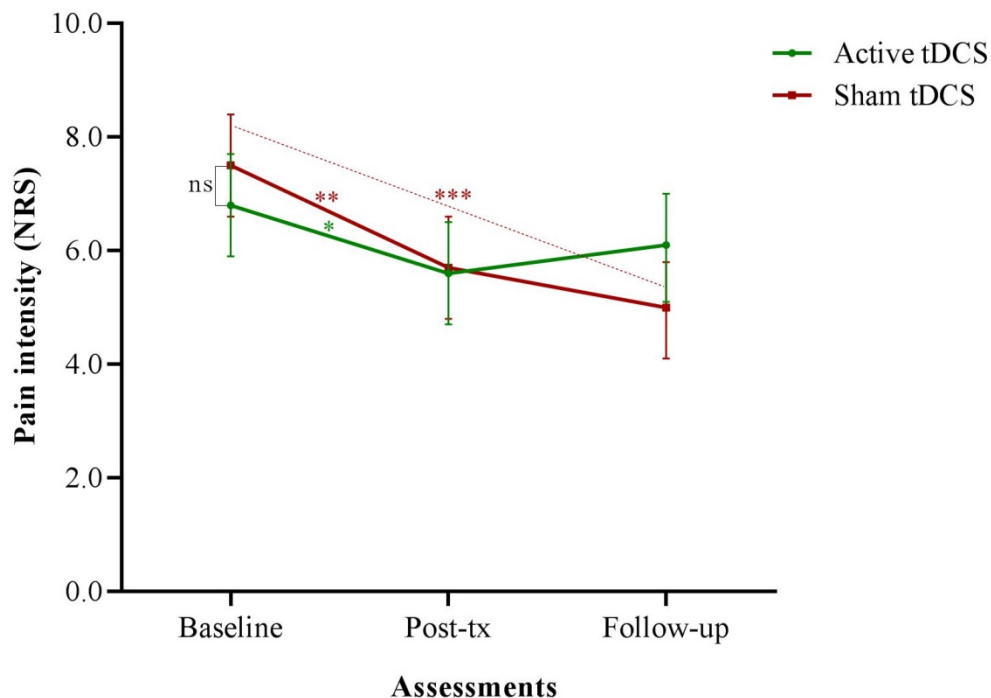
| Variable | Active tDCS (n=20) | Sham tDCS (n=20) |
|--|-----------------------|---------------------|
| Age at randomization, y ^a | 22 (20 – 24) | 22 (20 – 24) |
| Education, n (%) | | |
| Elementary | 1 (5) | 0 |
| High school | 4 (20) | 5 (25) |
| Professional study diploma | 1 (5) | 1 (5) |
| College | 12 (60) | 9 (45) |
| Baccalaureate | 2 (10) | 5 (25) |
| Civil status, n (%) | | |
| Relationship | 11 (55) | 11 (55) |
| Civil union | 8 (40) | 8 (40) |
| Married | 1 (5) | 1 (5) |
| Pain intensity, NRS ₀₋₁₀ ^a | 6.5 (6.0 – 7.9) | 7.0 (7.0 – 8.8) |
| Age at first intercourse attempt, y ^a | 16 (15 – 18) | 17 (15 – 18) |
| Sexual partners, n | 3 (1 – 5) | 3 (1 – 5) |
| Relationship duration, y ^a | 2.8 (1.7 – 4) | 2.3 (1.2 – 4.3) |
| Pain duration, y ^a | 3.0 (1.6 – 5.0) | 2.0 (1.6 – 4.0) |
| Intercourse frequency, wk ^a | 0.8 (0.3 – 2.9) | 1.0 (0.2 – 2.0) |
| Oral contraceptive, n (%) | 20 (100) | 19 (95) |
| PVD Subtype, n (%) | | |
| Primary | 5 (25) | 5 (25) |
| Secondary | 15 (75) | 15 (75) |

^aResults are reported as median (interquartile range) or frequency (percentage).

Primary outcome

Mean pain intensity scores during intercourse for each assessment are illustrated in Figure 2. Women assigned to both interventions reported a significant pain intensity reduction from baseline to post-treatment assessment (reduction of 1.2 points in active, 95% CI 0.4-2.1; $p=.03$ and 1.8, 95% CI 0.8-2.8 in sham tDCS; $p=.001$). In addition, women assigned to sham treatment reported a significant pain intensity reduction from baseline to follow-up assessment (reduction of 2.5 points, 95% CI 1.4-3.7; $p<.001$). However, there was no statistical significant difference between treatment groups at each assessment ($p=.84$ and .09), respectively.

Figure 2 – Mean pain intensity during intercourse (NRS0-10) at baseline, post-treatment and follow-up assessments



Asterisk indicates significant difference from baseline.

* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, and ns= non-significant difference; significant difference from baseline.

Secondary outcomes

Non-significant differences were found at baseline between the two groups in the secondary outcomes except for state-anxiety which was higher in the active tDCS group than in the placebo group. A significant reduction of sexual distress, catastrophizing, pain anxiety and improvement in sexual function were observed in both treatments from baseline to follow-up assessments. Again, there was no statistical difference between women assigned to active and sham tDCS (p -values $>.08$). Even though there was a significant difference between groups at post-treatment in catastrophizing ($p=.02$), pain anxiety ($p=.03$), and at follow-up in pain quality ($p=.004$), active tDCS did not result in a significant advantage in any measured outcome at any time point, compared to sham tDCS. Questionnaire scores are presented in Table 2. Interestingly, patient treatment satisfaction and impression of change were similar between groups (p -values $>.14$).

Table 2 – Pain, sexual function, psychological distress, treatment satisfaction and patient global impression of change by treatment group

| Outcomes | Treatment group | | Difference between groups |
|---|---|---|----------------------------------|
| | Active tDCS^a n = 19 | Sham tDCS^a n = 20 | |
| Pain quality ^c | | | |
| Baseline | 23.6 (17.8 - 31.4) | 22.8 (17.3 - 30.0) | .85 |
| 2-week assessment | 22.5 (17.0 - 29.9) | 17.3 (13.1 - 22.8) | .19 |
| Follow-up assessment | 22.3 (16.8 - 29.6) | 12.4 (9.4 - 16.3)*** | .004 ^{††} |
| Sexual functioning ^d | | | |
| Baseline | 20.4 (17.8 - 23.0) | 20.1 (17.6 - 22.6) | .87 |
| 2-week assessment | 23.9 (21.3 - 26.5)** | 22.2 (19.7 - 24.7) | .35 |
| Follow-up assessment | 23.4 (20.8 - 26.0)* | 23.9 (21.3 - 26.4)** | .79 |
| Sexual distress ^e | | | |
| Baseline | 30.1 (24.2 - 35.9) | 27.1 (21.4 - 32.8) | .47 |
| 2-week assessment | 23.4 (17.6 - 29.2)* | 18.8 (13.1 - 24.4)** | .26 |
| Follow-up assessment | 20.8 (15.0 - 26.6)** | 15.4 (9.7 - 21.0)*** | .19 |
| Sexual satisfaction ^f | | | |
| Baseline | 21.4 (18.3 - 24.5) | 21.7 (18.7 - 24.7) | .88 |
| 2-week assessment | 22.8 (19.7 - 25.9) | 24.2 (21.2 - 27.2) | .52 |
| Follow-up assessment | 23.2 (20.1 - 26.3) | 25.8 (22.7 - 28.8)* | .24 |
| Vaginal control cognition ^g | | | |
| Baseline | 3.6 (3.0 - 4.1) | 4.3 (3.8 - 4.6) | .07 |
| 2-week assessment | 4.1 (3.6 - 4.5) | 4.5 (4.1 - 4.8) | .17 |
| Follow-up assessment | 4.1 (3.6 - 4.5) | 4.5 (4.2 - 4.8) | .15 |
| Catastrophizing ^h | | | |
| Baseline | 29.3 (24.0 - 34.5) | 23.6 (18.5 - 28.7) | .13 |
| 2-week assessment | 25.4 (20.2 - 30.6) | 16.4 (11.3 - 21.5)* | .02 [†] |
| Follow-up assessment | 21.6 (16.4 - 26.8)** | 15.8 (10.7 - 20.8)** | .12 |
| Anxiety-Trait ⁱ | | | |
| Baseline | 43.1 (38.1 - 48.2) | 39.6 (34.6 - 44.5) | .32 |
| 2-week assessment | 39.4 (34.4 - 44.5) | 37.6 (32.6 - 42.5) | .60 |
| Follow-up assessment | 38.2 (33.1 - 43.2)* | 35.7 (30.7 - 40.6) | .48 |
| Anxiety-State ⁱ | | | |
| Baseline | 39.9 (35.4 - 44.9) | 33.2 (29.6 - 37.3) | .03 [†] |
| 2-week assessment | 35.2 (31.3 - 39.7) | 32.8 (29.2 - 36.8) | .39 |
| Follow-up assessment | 34.0 (30.2 - 38.3)* | 30.0 (26.7 - 33.7) | .14 |
| Pain anxiety ^k | | | |
| Baseline | 42.7 (34.4 - 51.0) | 33.9 (25.8 - 41.9) | .13 |
| 2-week assessment | 37.6 (29.3 - 45.9) | 24.4 (16.3 - 32.4)** | .03 [†] |
| Follow-up assessment | 32.4 (24.1 - 40.7)*** | 22.0 (13.9 - 30.1)*** | .08 |
| Depression ^k | | | |
| Baseline | 7.1 (4.8 - 10.6) | 6.2 (4.2 - 9.1) | .62 |
| 2-week assessment | 5.3 (3.5 - 7.9) | 5.5 (3.7 - 8.1) | .92 |
| Follow-up assessment | 5.0 (3.4 - 7.5) | 4.1 (2.8 - 6.1)* | .48 |
| Impression of change ^l , n (%) | | | |
| 2-week assessment | 13 (68) | 13 (65) | .82 |
| Follow-up assessment | 8 (42) | 13 (65) | .15 |
| Satisfaction ^m , n (%) | | | |
| 2-week assessment | 11 (58) | 14 (70) | .42 |
| Follow-up assessment | 8 (42) | 14 (70) | .14 |

^aResults are reported as mean (95% confidence interval) or frequency (percentage);^bMixed linear model for repeated measures;

^cMPQ (range, 0-74);^dFSFI (range, 19-110);^eFSDS (range, 0-52);^fGMSS (range, 19-110);^gVPCQ (range, 0-6);^hPCS (range, 0-52);ⁱSTAI of Spielberger (range, 20-80);^j(range, 0-100);^kBDI (range, 0-63);^lPGIC (range, 1-7) and^mPGIC-Satisfaction (range, 0-10).* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$; significant difference from baseline.† $P \leq 0.05$, †† $P \leq 0.01$; significant difference between groups.

As shown in Table 3, compared to sham, active tDCS did not significantly improve vestibular sensitivity (PPT and PPTol) at any assessments (p-values>.07), although pressure pain tolerance measured at the 6 o'clock position at follow-up assessment was higher in sham group (p=.02).

Table 3 – Pressure pain thresholds/tolerance by treatment group

| Outcomes | Treatment group | | Difference between groups <i>P</i> value ^b |
|-----------------------|------------------------------------|----------------------------------|--|
| | Active tDCS ^a n = 19 | Sham tDCS ^a n = 20 | |
| PPT, g ^c | | | |
| Position no3 | | | |
| Baseline | 112.6 (83.4 - 152.0) | 120.4 (89.9 - 161.3) | .75 |
| 2-week assessment | 118.5 (87.4 - 160.7) | 137.8 (102.4 - 185.4) | .48 |
| Follow-up assessment | 108.6 (80.1 - 147.4) | 149.5 (111.6 - 200.2) | .14 |
| Position no6 | | | |
| Baseline | 112.5 (84.3 - 150.) | 120.3 (90.5 - 159.9) | .74 |
| 2-week assessment | 116.2 (86.7 - 155.7) | 169.0 (127.1 - 224.7) | .07 |
| Follow-up assessment | 125.8 (93.9 - 168.6) | 166.5 (125.6 - 220.5) | .17 |
| Position no9 | | | |
| Baseline | 94.5 (69.4 - 128.9) | 111.4 (82.3 - 150.7) | .45 |
| 2-week assessment | 84.7 (61.4 - 116.7) | 128.5 (94.5 - 174.6) | .07 |
| Follow-up assessment | 96.5 (70.5 - 132.3) | 130.3 (96.3 - 176.3) | .18 |
| PPTol, g ^c | | | |
| Position no3 | | | |
| Baseline | 94.5 (69.4 - 128.9) | 111.4 (82.3 - 150.7) | .45 |
| 2-week assessment | 84.7 (61.4 - 116.7) | 128.5 (94.5 - 174.6) | .07 |
| Follow-up assessment | 96.5 (70.5 - 132.3) | 130.3 (96.3 - 176.3) | .18 |
| Position no6 | | | |
| Baseline | 384.9 (291.5 - 508.5) | 550.0 (420.4 - 718.9) | .07 |
| 2-week assessment | 364.3 (275.7 - 481.0) | 488.8 (372.9 - 641.3) | .13 |
| Follow-up assessment | 332.0 (251.4 - 438.7) | 524.8 (400.3 - 688.4) | .02* |
| Position no9 | | | |
| Baseline | 327.7 (246.4 - 435.5) | 425.8 (322.5 - 562.0) | .19 |
| 2-week assessment | 344.8 (258.5 - 460.0) | 450.3 (340.1 - 596.4) | .19 |
| Follow-up assessment | 357.1 (267.7 - 476.5) | 433.1 (328.1 - 571.8) | .34 |

PPT, Pressure pain thresholds; PPTol, Pressure pain tolerance.

^aResults are reported as mean (95% confidence interval);

^bMixed linear model for repeated measures;

^cPPT and PPTol measured by algometer (range, 0-1000).

* $P \leq 0.05$; significant difference between groups.

Blinding integrity

Treatment blinding was effective for participants but not for the tDCS operator (see Table 4). Forty-two percent of women in active, and 45% of women in sham treatment group correctly identified which treatment they received ($p=.5$).^{26,45} However, tDCS operator correctly identified active treatment in 84%, and sham treatment in 60% of the cases ($p=.008$).

Table 4 – Blinding effectiveness by treatment group

| | | Treatment group | | <i>P</i> value ^b |
|-----------------------|--------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
| | | Active tDCS ^a | Sham tDCS ^a | |
| | | n = 19 | n = 20 | |
| Participants' beliefs | Active | 8 (42) | 11 (55) | 0.5 |
| | Sham | 11 (58) | 9 (45) | |
| Operator's beliefs | Active | 16 (84) | 8 (40) | 0.008** |
| | Sham | 3 (16) | 12 (60) | |

^aResults are reported as frequency (percentage);

^bChi-squared test.

** $P \leq 0.01$; significant difference between groups.

Adverse effects

Mild and transitory side-effects, commonly found in the literature about tDCS intervention,²⁴ were reported by participants in both groups (see Table 5). During treatment sessions, participant assigned to sham treatment reported more tingling sensation under the cathode ($p=.02$), while burning sensation under the cathode and erythema²⁴ under the anode were observed more often by participants assigned to active treatment (both $p=.04$). In opposition, there was no difference between groups regarding reported adverse events

between treatment sessions, such as fatigue ($p=.30$), headache ($p=.60$),²⁴ dizziness ($p=.50$) or nausea ($p=.20$).

Table 5 – Adverse events by treatment group

| | Treatment group | | <i>P</i> value ^b |
|-----------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
| | Active tDCS ^a | Sham tDCS ^a | |
| Adverse events | n = 19 | n = 20 | |
| Anodal tingling sensation | 15 (79) | 16 (80) | .6 |
| Cathodal tingling sensation | 9 (47) | 17 (85) | .02* |
| Cathodal pinching sensation | 0 | 1 (5) | .5 |
| Anodal burning sensation | 5 (26) | 2 (10) | .2 |
| Cathodal burning sensation | 12 (63) | 6 (30) | .04* |
| Anodal redness | 6 (32) | 2 (10) | .1 |
| Cathodal redness | 12 (63) | 6 (30) | .04* |
| Anodal heating sensation | 3 (16) | 2 (10) | .5 |
| Anodal itching sensation | 4 (21) | 0 | .05 |
| Fatigue | 5 (26) | 3 (15) | .3 |
| Headache | 12 (63) | 12 (60) | .6 |
| Scalp tenderness | 2 (11) | 0 | .2 |
| Dizziness | 1 (5) | 2 (10) | .5 |
| Nausea | 4 (21) | 1 (5) | .2 |
| Stomach aches | 2 (11) | 1 (5) | .5 |
| Eye flash | 0 | 1 (5) | .5 |
| Gastric reflux | 1 (5) | 1 (5) | .8 |
| Hot face | 1 (5) | 0 | .5 |

^aResults are reported as frequency (percentage);

^bChi-squared test.

* $P \leq 0.05$; significant difference between groups.

Comment

To our knowledge, this is the first RCT evaluating tDCS efficacy for reducing pain in women with PVD. Our results show that active tDCS does not significantly reduce pain during intercourse nor improve sexual function or distress, vestibular sensitivity or psychological distress, compared to sham/placebo.

Although tDCS has been shown effective to reduce pain in multiple chronic pain conditions,^{18,19,23,51-53} its efficacy to reduce pain during intercourse in women with PVD was not found substantiated. While women assigned to sham treatment reported a clinically significant pain intensity reduction from baseline to follow-up assessment (reduction of 2.5 points), this was not observed in the active group. Notably, the pain intensity reduction did

not significantly or clinically differ between groups. The absence of group difference is not a sample size issue, as we had adequate statistical power to detect clinically relevant differences; hence type II error is not a valid explanation for our findings.

Our results coincide with a recently updated Cochrane review now showing non-significant difference between active and sham tDCS in chronic pain reduction.⁵⁴ Our trial also challenges the observation of tDCS efficacy in reducing vulvar pain as published by Cecilio et al.¹³ However, it must be highlighted that the woman described in Cecilio et al.'s case study was suffering from generalized unprovoked vulvodynia. Because these are two different subtypes of vulvodynia, it is possible that tDCS might be effective in one condition but not in the other. Previous authors clearly showed the analgesic effect of tDCS in fibromyalgia,²³ spinal cord injury,^{18,21} and post-stroke pain^{51,55} using RCTs. It is possible that tDCS has greater effect for unprovoked types of pain, as observed by Cecilio et al.,¹³ than for provoked pain conditions like PVD.

Mechanisms underlying placebo analgesia are only partly understood. It has been shown that expectation of relief contributes to placebo responses.⁵⁶⁻⁵⁸ Another possible explanation is the support provided throughout the study. PVD is indeed a meaningful threat that interferes with many aspects of women's lives (i.e. sexual satisfaction, sexual self-esteem, psychological and sexual distress).⁵⁹ Given that PVD is often misdiagnosed or even ignored, women participating in our study have had prompt access to a gynecologist, which should normally take at least a year in Quebec's health care system. Meeting the same physiotherapist at each assessment and the same treatment provider on a daily basis over a two-week period, both female specialized in vulvar pain, allowed the participants to discuss of their sexual problematic with confidence. This may partially explain the changes observed in both interventions for sexual functioning, sexual distress, catastrophizing, and pain anxiety. Behavioral approaches such as systematic desensitization and attentive listening were respectively found effective for pain management in vaginismus⁶⁰ and elderly.⁶¹

A substantial portion of women with PVD is reported to present pain hypersensitivity at both vulvar⁵⁻⁷ and extra-genital regions (i.e. forearm, arm, fingers, thigh, shin),^{6,7} suggesting that not only peripheral sensitization but also generalized central abnormalities are involved in PVD.⁶² As proposed by Zhang et al.,⁶³ similar chronic pain alterations exist in several patients with vulvodynia. However, in their publication, the authors did not distinguish women with provoked pain from those with unprovoked pain. To determine whether PVD-subgroups can benefit more than others from tDCS, the relationship between the hypoalgesic effect noted after tDCS treatments and other variables such as emotional component of pain and central processing alteration should be investigated.

The strength of our study relies on its rigorous methodology. We minimised potential bias by including a recommended credible sham treatment, randomizing treatment allocation, and blinding the participants, treatment provider, outcome assessor, and statistician. In addition, to avoid information bias, we followed several authors' suggestions^{64,65} stating that the treatment assessor blinding is compromised at 2 mA intensity. Therefore, in our study, the treatment provider was not involved in any outcome assessments. Despite all these efforts made to minimise bias our trial still have some limitations. Women's menstrual cycle was not controlled during the study, even though it is known that pain perception changes across menstrual cycle.⁶⁶ However, this variability in subject's pain evaluation and perception should be balanced between groups due to randomized treatment allocation. Another limitation might be attributable to inconsistency in pain evaluation and information bias, especially when the participant had to recall relatively distant experiences. To counterbalance this potential memory bias, subjects were asked to complete a 4-week logbook (during the treatment period and two weeks after) in which they had to report if they experienced any pain in the vulvar region, whether related to intercourse.

Conclusion

Active tDCS did not confer benefits over sham tDCS in pain or function in women with PVD. Although it remains possible that a subpopulation of women with PVD could benefit from tDCS, our findings do not support the use of tDCS for these patients.

Abbreviations

BDI, Beck Depression Inventory; CNS, central nervous system; COVAS, computerized visual analog scale; CHUS, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke; FSDS, Female sexual distress scale; FSFI, Female sexual function index; GMSS, Global measure of sexual satisfaction; IMMPACT, Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials; M1, motor cortex; mA, milliamperes; MPQ, McGill Pain Questionnaire; NRS, numeric rating scale; PASS, Pain anxiety symptoms scale; PCS, Pain catastrophizing scale; PGIC, Patient's global impression of change; PPT, Pressure pain thresholds; PPTol, Pressure pain tolerance; PVD, Provoked vestibulodynia; RCT, Randomized controlled trial; STAI, State-Trait anxiety inventory of Spielberger; tDCS, transcranial direct-current stimulation; VPCQ, Vaginal penetration cognition questionnaire.

Competing interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Authors' contributions

AM, GL and MM conceived the study and helped draft the manuscript. VG, MPC, GW, YAB and IG provided assistance in study design and implementation. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

This research is funded by an operating grant from the Research Center of the CHUS. Drs. Morin and Léonard are supported by a Junior 1 research scholar of the Fonds de la recherche du Québec – Santé (FRQ–S).

Previous presentation

Some of the data have been previously published as an abstract (and presented as an oral presentation): A. Morin, G. Léonard, V. Gougeon, M.P. Cyr, G. Waddell, Y.A. Bureau, I. Girard, M. Morin. Randomized controlled trial comparing active transcranial direct-current stimulation and sham stimulation in reducing pain in women with provoked vestibulodynia.

23rd Biennial Conference on Diseases of the Vulva & Vagina, 9-10 September 2016, Chicago, Illinois, USA.

References

1. O'Hara MW, Reiter RC, Johnson SR, Milburn A, Engeldinger J. *Psychological aspects of women's reproductive health*. New York: Springer Publishing Company Inc.; 1995.
2. Harlow BL, Kunitz CG, Nguyen RHN, Rydell SA, Turner RM, Maclehose RF. Prevalence of symptoms consistent with a diagnosis of vulvodynia: Population-based estimates from 2 geographic regions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210(1):40.e41-40.e48.
3. Marinoff SC, Turner ML. Vulvar vestibulitis syndrome. *Dermatologic clinics*. 1992;10(2):435-444.
4. Stockdale CK, Lawson HW. 2013 Vulvodynia Guideline update. *Journal of lower genital tract disease*. 2014;18(2):93-100.
5. Sutton KS, Pukall CF, Chamberlain S. Pain ratings, sensory thresholds, and psychosocial functioning in women with provoked vestibulodynia. *Journal of sex & marital therapy*. 2009;35(4):262-281.
6. Giesecke J, Reed BD, Haefner HK, Giesecke T, Clauw DJ, Gracely RH. Quantitative sensory testing in vulvodynia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(1):126-133.
7. Granot M, Friedman M, Yarnitsky D, Zimmer EZ. Enhancement of the perception of systemic pain in women with vulvar vestibulitis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(8):863-866.
8. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):364-378.
9. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46(5):1333-1343.
10. Mertz H, Morgan V, Tanner G, et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology*. 2000;118(5):842-848.
11. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(2):613-623.
12. De Andres J, Sanchis-Lopez N, Asensio-Samper JM, et al. Vulvodynia-An Evidence-Based Literature Review and Proposed Treatment Algorithm. *Pain Pract*. 2016;16(2):204-236.
13. Cecilio SB, Zaghi S, Cecilio LB, Correa CF, Fregni F. Exploring a novel therapeutic approach with noninvasive cortical stimulation for vulvodynia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199(6):e6-7.
14. Morin A, Léonard G, Gougeon V, et al. Efficacy of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in women with provoked vestibulodynia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):1-10.

15. Friedrich EG, Jr. Vulvar vestibulitis syndrome. *The Journal of reproductive medicine*. 1987;32(2):110-114.
16. Bergeron S, Binik YM, Khalife S, Pagidas K, Glazer HI. Vulvar vestibulitis syndrome: reliability of diagnosis and evaluation of current diagnostic criteria. *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(1):45-51.
17. Simis M, Reidler JS, Duarte Maceia D, et al. Investigation of Central Nervous System Dysfunction in Chronic Pelvic Pain Using Magnetic Resonance Spectroscopy and Noninvasive Brain Stimulation. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2014.
18. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006;122(1-2):197-209.
19. Kim YJ, Ku J, Kim HJ, et al. Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Annals of rehabilitation medicine*. 2013;37(6):766-776.
20. Reidler JS, Mendonca ME, Santana MB, et al. Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2012;13(5):450-458.
21. Soler MD, Kumru H, Pelayo R, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(9):2565-2577.
22. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-1901.
23. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54(12):3988-3998.
24. Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, et al. Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clin Res Regul Aff*. 2014;32(1):22-35.
25. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2006;117(4):845-850.
26. Russo R, Wallace D, Fitzgerald PB, Cooper NR. Perception of comfort during active and sham transcranial direct current stimulation: a double blind study. *Brain stimulation*. 2013;6(6):946.
27. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113(1-2):9-19.
28. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *The Surgical clinics of North America*. 1999;79(2):231-252.
29. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr., et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60(8):1274-1283.
30. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Panopalis P, Menard H, Shir Y, Wolfe F. The 2010 American college of rheumatology fibromyalgia survey diagnostic criteria and symptom severity scale is a valid and reliable tool in a French speaking fibromyalgia cohort. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13:179.

31. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of sex & marital therapy*. 2000;26(2):191-208.
32. Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *Journal of sex & marital therapy*. 2002;28(4):317-330.
33. Lawrance K, Byers ES. Sexual satisfaction in long-term heterosexual relationship: The Interpersonal exchange model of sexual satisfaction. *Personal Relationships*. 1995;2:267-285.
34. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2004;27(1):26-35.
35. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-158.
36. Klaassen M, Ter Kuile MM. Development and initial validation of the vaginal penetration cognition questionnaire (VPCQ) in a sample of women with vaginismus and dyspareunia. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(6):1617-1627.
37. Goldfinger C, Pukall CF, Gentilcore-Saulnier E, McLean L, Chamberlain S. A prospective study of pelvic floor physical therapy: pain and psychosexual outcomes in provoked vestibulodynia. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(7):1955-1968.
38. Gauthier J, Bouchard S. Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. [A French-Canadian adaptation of the revised version of Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory.]. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*. 1993;25(4):559-578.
39. McCracken LM, Dhingra L. A short version of the Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS-20): preliminary development and validity. *Pain research & management : the journal of the Canadian Pain Society = journal de la société canadienne pour le traitement de la douleur*. 2002;7(1):45-50.
40. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *BDI-II, Beck depression inventory: manual*. San Antonio, Tex; Boston: Psychological Corp; 1996.
41. van Lankveld JJ, Granot M, Weijmar Schultz WC, et al. Women's sexual pain disorders. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(1 Pt 2):615-631.
42. Cyr MP, Morin M, Pinard A, Dubois O, Bourbonnais D. Reliability and validity of a new instrument for vestibular pain assessment in women with provoked vestibulodynia. *J Sex Med*. 2014;11(suppl 4):213-237.
43. Cyr M-P, Bourbonnais D, Pinard A, Dubois O, Morin M. Reliability and Convergent Validity of the Algometer for Vestibular Pain Assessment in Women with Provoked Vestibulodynia *Pain Medicine*. 2015.
44. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain*. 2000;88(3):287-294.
45. Borckardt JJ, Romagnuolo J, Reeves ST, et al. Feasibility, safety, and effectiveness of transcranial direct current stimulation for decreasing post-ERCP pain: a randomized, sham-controlled, pilot study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;73(6):1158-1164.

46. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2014;125(9):1847-1858.
47. Bergeron S, Binik YM, Khalife S, et al. A randomized comparison of group cognitive--behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. *Pain*. 2001;91(3):297-306.
48. Foster DC, Kotok MB, Huang LS, et al. Oral desipramine and topical lidocaine for vulvodynia: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(3):583-593.
49. Morin M, Dumoulin C, Bergeron S, et al. Randomized clinical trial of multimodal physiotherapy treatment compared to overnight lidocaine ointment in women with provoked vestibulodynia: Design and methods. *Contemporary clinical trials*. 2016;46:52-59.
50. Neter J, Wasserman W, Kutner MH. *Applied linear statistical models*. Vol 3rd. Boston: Irwin; 1990.
51. Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of pain and symptom management*. 2010;39(5):890-903.
52. Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2010;11(5):436-442.
53. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management*. 2009;2(3):353-361.
54. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;4:CD008208.
55. Bae SH, Kim GD, Kim KY. Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2014;234(3):189-195.
56. Charron J, Rainville P, Marchand S. Direct comparison of placebo effects on clinical and experimental pain. *The Clinical journal of pain*. 2006;22(2):204-211.
57. Marchand S, Gaumond I. Placebo and nocebo in the treatment of pain: Their presence is inevitable but their actions can be manipulated. *Douleur et Analgésie*. 2014;27(4):198-202.
58. Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson A. *Pharmacology of Pain*. Seattle : IASP Press; 2010:451-473.
59. Gates EA, Galask RP. Psychological and sexual functioning in women with vulvar vestibulitis. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2001;22(4):221-228.
60. Flanagan E, Herron KA, O'Driscoll C, Williams AC. Psychological treatment for vaginal pain: does etiology matter? A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2015;12(1):3-16.

61. Takai Y, Uchida Y. Frequency and type of chronic pain care approaches used for elderly residents in Japan and the factors influencing these approaches. *Japan journal of nursing science : JJNS*. 2009;6(2):111-122.
62. Pukall CF, Strigo IA, Binik YM, Amsel R, Khalife S, Bushnell MC. Neural correlates of painful genital touch in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain*. 2005;115(1-2):118-127.
63. Zheng Z, Zolnoun DA, Francisco EM, Holden JK, Dennis RG, Tommerdahl M. Altered central sensitization in subgroups of women with vulvodynia. *The Clinical journal of pain*. 2011;27(9):755-763.
64. O'Connell NE, Cossar J, Marston L, et al. Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA. *PloS one*. 2012;7(10):e47514.
65. Palm U, Reisinger E, Keeser D, et al. Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain stimulation*. 2013;6(4):690-695.
66. Riley JL, 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*. 1999;81(3):225-235.

Chapitre VI – Prédicteurs de succès thérapeutiques chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée ayant reçu un traitement de stimulation transcrânienne par courant direct

AVANT-PROPOS DE L'ARTICLE NO 3

Predicting tDCS response in women with provoked vestibulodynia: What roles do clinical and psychosexual factors play?

Annie Morin, Mélanie Morin, Véronique Gougeon, Guy Waddell, Yves-André Bureau, Isabelle Girard, Audrey Brassard, Guillaume Léonard.

Article scientifique soumis à la revue scientifique *American Journal of Obstetric and Gynecology* (30 octobre 2017).

La soumission de cet article scientifique à l'*American Journal of Obstetric and Gynecology* nous a permis de rapporter à la communauté scientifique l'identification de prédicteurs de succès thérapeutique dans le traitement de la douleur lors des relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP ayant reçu le traitement de tDCS réel.

Cette étude avait pour but d'explorer les prédicteurs cliniques et psychosexuels de succès thérapeutique de la tDCS chez les femmes atteintes de VP (objectif 3). Pour ce faire, des analyses exploratoires d'association entre les variables cliniques/psychosexuelles et le pourcentage de réduction de la douleur lors des relations sexuelles trois mois après le traitement de tDCS réel ont été réalisées au moyen de modèles de régression linéaire.

À partir des évidences actuelles suggérant l'influence de facteurs cliniques, psychologiques et sexuels sur la réponse au traitement de stimulation transcrânienne par courant direct (Yarnitsky, 2015) et des femmes atteintes de vestibulodynie (C. Brown et al., 2015; Heddini et al., 2012b), nous avons émis comme hypothèse que les femmes présentant des déficits au niveau de leurs mécanismes de modulation de la douleur bénéficieraient davantage de la tDCS pour réduire la douleur lors des relations sexuelles (Yarnitsky et al., 2012). De plus, nous croyons que les femmes atteintes de VP secondaire (apparition de douleur après une période de rapports sexuels non douloureux) et présentant peu de

comorbidités douloureuses (Heddini et al., 2012a, 2012b), et une plus grande satisfaction sexuelle (C. Brown et al., 2015) répondraient de manière plus favorable au traitement de tDCS. D'autre part, nous pensons que les femmes affichant une plus grande dramatisation face à la douleur et une humeur plus déprimée rapporteront une plus faible réduction de la douleur lors des relations sexuelles suite au traitement de tDCS (Desrochers et al., 2008).

Afin de déterminer l'influence de facteurs sur l'effet analgésique de la tDCS, nous avons demandé aux participantes de quantifier leur douleur perçue lors des relations sexuelles sur une ÉN allant de 0 à 10. Le pourcentage de réduction de la douleur a été calculé à partir des évaluations de la douleur effectuées avant le début du traitement et trois mois après, alors que les variables prédictives cliniques et psychosexuelles n'ont été évaluées qu'avant le début du traitement.

Les détails méthodologiques ainsi que les résultats complets sont présentés dans les pages suivantes. La collecte, de même que l'analyse des données, ainsi que la rédaction de la première version de l'article ont été réalisées par l'étudiante. Les coauteurs ont par la suite lu et commenté l'article afin de le bonifier. L'étudiante avait la responsabilité d'apporter les corrections nécessaires et de resoumettre une version améliorée aux coauteurs, et ce, jusqu'à ce que tous soient satisfaits de l'article. Conformément aux exigences du journal auquel l'article a été soumis, le style des références bibliographiques est différent.

RÉSUMÉ

Introduction : La VP est une affection vulvovaginale douloureuse fréquente pour laquelle plusieurs femmes sont réfractaires aux traitements empiriques actuellement disponibles. L'efficacité de la tDCS a été évaluée chez les femmes souffrant de VP (Morin, Leonard et al. 2017). Malgré le fait qu'aucune différence significative n'a été observée entre la tDCS réelle et simulée pour réduire la douleur coïtale, 53% des femmes assignées au groupe de traitement actif ont signalé une réduction de la douleur lors de l'évaluation trois mois après le traitement. Ainsi, certaines femmes atteintes de VP pourraient répondre plus favorablement que d'autres au traitement de tDCS.

Objectif : Examiner les facteurs prédictifs de succès thérapeutique de la tDCS chez les femmes atteintes de VP lors de l'évaluation trois mois après le traitement.

Méthode : Des analyses exploratoires basées sur l'influence de facteurs prédictifs cliniques et psychosexuels de la réponse au traitement de tDCS active/anodique (intensité = 2 mA, durée = 10 séances quotidiennes de 20 minutes) pour réduire la douleur lors des relations sexuelles évaluée au moyen d'une ÉN de la douleur ont été réalisées auprès de 19 femmes atteintes de VP. Les facteurs prédictifs psychosexuels, tels que la détresse et la satisfaction sexuelles, la dramatisation face à la douleur, l'anxiété, les pensées liées à la pénétration vaginale et l'humeur dépressive ont été rapportés à l'aide de questionnaires autoadministrés validés. Des facteurs prédictifs cliniques tels que la sensibilité à la douleur ainsi que la modulation de la douleur conditionnée ont également été mesurés. L'association de chaque prédicteur sur le pourcentage de réduction de la douleur coïtale a été évaluée en utilisant des modèles de régression linéaire.

Résultats : Une plus grande humeur dépressive combinée à moins de pensées génitales incompatibles à la pénétration vaginale ont prédit une plus grande réduction de la douleur coïtale trois mois après avoir reçu le traitement de tDCS (analyse de régression, $R^2 = 0,553$; $P = 0,002$). Ceci suggère que la tDCS serait plus efficace pour les femmes plus déprimées et moins efficace pour les femmes ayant des pensées génitales incompatibles à la pénétration vaginale.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que les femmes atteintes de VP ayant une plus grande humeur dépressive et peu de pensées génitales incompatibles à la pénétration pourraient retirer plus de bénéfices suite à un traitement de tDCS. Cette étude soulève la possibilité que certaines femmes atteintes de VP pourraient bénéficier davantage de la tDCS que d'autres.

Title

Predicting tDCS response in women with provoked vestibulodynia: What roles do clinical and psychosexual factors play?

Authors

Annie Morin, Ph.D.
Mélanie Morin, PT, PhD
Véronique Gougeon, PhD
Guy Waddell, MD
Yves-André Bureau, MD
Isabelle Girard, MD
Audrey Brassard, PhD Psy
Guillaume Léonard, PT, PhD *Corresponding author

Conflict of interest statement

The authors report no conflict of interest.

Trial registration

Clinicaltrials.gov, NCT02543593; clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02543593; registration date: September 4, 2015.

Short title: Predictors of tDCS efficacy in PDV women.

Condensation: PVD women presenting higher depressive symptoms and lower genital incompatibility cognitions might derive greater benefits from tDCS.

Word count: Abstract: 262 words; Main text: 2958words.

Abstract

Background: Provoked vestibulodynia (PVD) is a common vulvovaginal pain condition for which many women are refractory to treatments. Recently, transcranial direct-current stimulation (tDCS) efficacy was evaluated in women with PVD [Morin et al., 2017]. Even though tDCS did not significantly reduce coital pain over sham, 53% of women assigned to the active group reported pain reduction at follow-up, suggesting that some women with PVD might respond more favorably than others to tDCS.

Objective: To examine predictive factors of tDCS efficacy in women with PVD at follow-up assessment.

Study Design: A subanalysis of data derived from a randomized clinical trial was performed. Exploratory analyses focusing on baseline predictors of intercourse pain reduction (numeric rating scale) among 39 women diagnosed with PVD who received 10 daily sessions of 20-minute of either active or sham tDCS were conducted. Psychosexual predictive factors, such as sexual distress and satisfaction, catastrophizing, anxiety, vaginal penetration cognitions, and depressive symptoms were assessed using validated questionnaires. Clinical predictive factors such as thermal pain threshold and tolerance were also measured. The influence of each predictor on the percentage of pain reduction from baseline to follow-up was investigated using linear regression moderation models.

Results: Higher depressive symptoms and lower genital incompatibility cognitions scores predicted greater pain reduction after active treatment ($R^2=0.553$; $P=0.002$), suggesting that a successful outcome is likelier in women presenting higher depressive symptoms and lower negative cognitions of their genitals.

Conclusions: These findings suggest that PVD women presenting higher depressive symptoms and lower genital incompatibility cognitions might derive greater benefits from tDCS. This study emphasizes the importance of patient-adapted pain therapy.

Keywords: Transcranial direct-current stimulation, Provoked vestibulodynia, Predictive factors, Dyspareunia.

Introduction

Affecting 8 to 16% of women,^{1,2} vulvodynia, or chronic vulvovaginal pain, is a neglected and poorly understood condition. Considered to be the foremost cause of pre-menopausal vulvodynia, provoked vestibulodynia (PVD) is characterized by a recurrent sharp pain at the vulvar vestibule (i.e., vaginal introitus) in response to pressure application or attempt of sexual intercourse.³ PVD women appear to have functional abnormalities related to pain perception which are not limited to the vulvar vestibule.⁴ Women with PVD tend to have lower thermal pain thresholds⁵⁻⁷ and tolerance^{7,8} as well as lower pressure pain thresholds^{4,6,7,9} and tolerance.⁹ These alterations are present at the vestibule area,^{6,7,9} but also at distant areas such as the thumb, forearm, deltoid and shin.^{4,5,9} Growing evidence suggests that altered peripheral and central sensitization are involved in PVD.¹⁰

Past studies have shown that non-invasive brain stimulation techniques, such as transcranial direct current stimulation (tDCS), can modulate the activity of the central nervous system and relieve chronic pain.¹¹ Interestingly, results coming from a case study suggest that tDCS could be an effective modality to relieve chronic vulvar pain.¹² Unfortunately, the positive results observed in this case study could not be replicated in a recent double-blind randomized controlled trial, performed on 40 women suffering from PVD.¹³ Even though anodal tDCS did not significantly reduce coital pain over sham, 53% of women assigned to the active group reported pain reduction at their 3-month follow-up, suggesting that some women with PVD might respond more favorably than others to tDCS. The objective of this study was to test this hypothesis. More specifically, we wanted to examine predictive factors of tDCS efficacy in women suffering from PVD.

Materials and Methods

Study design

This study was an exploratory analysis of data from a previous randomized clinical trial comparing active and sham tDCS in PVD women.^{13,14} For this study, only data pertaining to pre-treatment (at baseline) and follow-up assessments (3 months after treatment) were considered. Ethical approval was obtained from the *Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie – CHUS* and all participants gave written informed consent prior to participating in the study.

Participants

Forty women suffering from PVD were assigned to either active or sham tDCS treatment group (1:1). Participants were eligible if, in the last 6 months, they had experienced moderate to severe pain ($\geq 5/10$) in at least 90% of attempted sexual intercourse. PVD diagnosis was confirmed by a gynecologist in the research team (GW, YB or IG) following a standardized protocol.^{3,15} The exclusion criteria were the following: (1) pregnant or breastfeeding women; (2) women suffering from other urogynecological conditions (e.g. urinary tract or vaginal infection), pelvic pathology associated with pelvic pain (e.g. deep dyspareunia); (3) having contraindications to tDCS.

Study procedures

A structured interview was conducted at the pre-treatment assessment by a trained research assistant blinded to treatment allocation, during which the participants' sociodemographic information (age, nationality, culture, education, marital status, religious affiliation), partner relationship, and gynecological and vulvo-vaginal pain history were collected.

tDCS treatment

Participants assigned to the active tDCS treatment received 10 daily sessions of anodal tDCS (NeuroConn DC stimulator, Model 0008, Ilmenau, Germany) over a period of 14 days (once a day on weekdays). Two electrodes were applied to the subject's scalp; the anode was placed over the motor cortex (M1)¹⁶ and the cathode over the contralateral supraorbital area.¹⁶⁻²⁰ The location of M1 was estimated by positioning the centre of the electrode pad at 1 cm anterior and 4 cm lateral from the vertex.²¹ A saline solution (77mM NaCl) was used to soak the synthetic sponge electrode covers (5cm x 7 cm; 35cm²). For the active group, the intensity of the stimulation was set at 2 mA for the entire treatment duration (20 min)^{17-20,22}, whereas the stimulation was gradually shut down after 30 seconds in the sham group.

Percentage of pain reduction

Participants were asked to verbally rate the intensity of pain during intercourse on a numeric pain rating scale (NRS) ranging from “0” (no pain) to “10” (worst pain ever experienced). NRS is recommended for assessing adult pain intensity in most settings.^{23,24} The percentage of pain reduction in NRS scores from baseline to follow-up assessment was calculated and served as the dependent variable.^{25,26}

Clinical predictive factors

Standardized and validated questionnaires including pain quality (measured with the 20-item McGill-Melzack Pain Questionnaire; MPQ-PRI),^{27,28} sexual function (19-item Female Sexual Function Index; FSFI),²⁹ sexual distress (13-item Female Sexual Distress Scale; FSDS),³⁰ sexual satisfaction (5-item Global Measure of Sexual Satisfaction; GMSS),³¹

catastrophizing (13-item Pain Catastrophizing Scale; PCS),³² state and trait anxiety (40-item State-Trait Anxiety Inventory of Spielberger; STAI-Y),³³ pain anxiety (20-item Pain Anxiety Symptoms Scale; PASS-20),³⁴ depressive symptoms (21-item Beck Depression Inventory-II; BDI),³⁵ and Cognitions related to Vaginal Penetration (40-item Vaginal Penetration Cognition Questionnaire; VPCQ),³⁶ were completed. The latest, developed to assess women's intercourse-specific cognitions, is divided into five subscales, which were all used as clinical predictors: 1) control cognitions (e.g., "I am afraid that I will panic during penetration."), 2) catastrophic and pain cognitions (e.g., "Penetration surely will not succeed."), 3) self-image cognitions (e.g., "I am a poor partner when penetration fails."), 4) positive cognitions (e.g., "Penetration will feel good."), and 5) genital incompatibility cognitions (e.g., "I am afraid that my vagina is too narrow for penetration.").

Thermal pain threshold/tolerance

Thermal pain threshold (PT) and thermal pain tolerance (PTol) were measured using a 9 cm² Peltier-type thermode (Medoc Thermal Sensory Analyser, Model TSA-2001, Medoc, Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel) on the volar surface of the right forearm. This body area was selected because of its sensitivity and ready accessibility. The thermode temperature was initially set at 32°C and gradually increased at a rate of 0.3°C per second until it reached the participant's PTol (up to a maximum of 51°C). Subjects were asked to verbally report when their perception changed from heat sensation to pain perception (PT) and when their pain became intolerable (PTol). For each participant, the procedure was repeated three times to ensure the stability of PT and PTol measurements. In order to avoid skin sensitization, the position of the thermode was shifted slightly on the volar surface of the same forearm each time the procedure was repeated.³⁷⁻³⁹

Statistical analyses

All statistical analyses were carried out using SPSS Statistics for Windows, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Non-normally distributed continuous variables are expressed as median and interquartile range (IQR). Normally distributed continuous variables are expressed as mean and 95% confidence interval (95%CI), whereas categorical data as number of counts and percentages. Regression analyses were used to evaluate the relative contribution of each initial variable score and group assignment to predict percentage of pain reduction at follow-up assessment (dependent variable). Percentage of pain reduction was calculated based on the following formula: $[(\text{Baseline} - \text{Follow-up}) / \text{Baseline}] \times 100$. Psychosexual predictors were baseline questionnaires' scores such as onset of pain, pain quality, sexual function and distress, sexual satisfaction, pain catastrophizing, state and trait anxiety, pain anxiety, depressive symptoms and cognitions related to vaginal penetration, whereas clinical predictors were PT and PTol. Considering the small sample size and the exploratory nature of this study, distinct multiple regression analyses were conducted to examine the predictive relationship between the dependent variable (tDCS success at follow-up) and each baseline potential predictors. For each regression model, the interaction term between the treatment group and the independent variable was entered to examine moderation.⁴⁰ Following Aiken and West's (1991) recommendation, all predictors were centered to avoid multicollinearity.⁴¹ When an interaction term was significant, simple slopes were computed using the PROCESS macro developed by Hayes (2013).⁴⁰ This program computes 95% CI around the estimates on 5000 bootstrapping samples. Findings were considered to be statistically significant at $\alpha \leq .05$.

Results

Baseline sample characteristics

Of the 40 women assigned to either active or sham tDCS treatment in the original study, 39 were considered for these secondary analyses (see ¹³ for original randomized controlled trial flowchart). One woman was not considered in the analysis because she did not attempt any coitus after the tDCS treatment. Sample's sociodemographic characteristics are detailed in Table 1.

Table 1 – Sociodemographic Characteristics of the Sample

| | Median | IQR |
|--|---------------|---------------|
| Age (y) | 22.0 | (20.0 - 24.0) |
| Pain intensity during intercourse (NRS) ^a | 7.0 | (6.1 - 8.0) |
| Age at first intercourse attempt (y) | 16.0 | (15.0 - 18.0) |
| Lifetime number of sexual partners | 3.0 | (1.0 - 5.0) |
| Relationship duration with current partner (y) | 2.5 | (1.5 - 4.0) |
| Pain duration (y) | 2.3 | (1.6 - 5.0) |
| Intercourse frequency (wk) | 1.0 | (0.2 - 2.4) |
| | N (%) | |
| Education | | |
| Elementary school | 1 (2.5) | |
| High school | 9 (22.5) | |
| Professional study diploma | 2 (5.0) | |
| College | 21 (52.5) | |
| Baccalaureate | 7 (17.5) | |
| Marital status | | |
| Regular partner | 22 (55) | |
| Cohabiting | 16 (40) | |
| Married | 2 (5) | |
| Birth control method | | |
| Oral contraceptive | 39 (97.5) | |
| PVD Subtype | | |
| Primary | 10 (25) | |
| Secondary | 30 (75) | |
| Previously attempted interventions | | |
| Topical lidocaine | 13 (35.0) | |
| Topical oestrogen | 4 (10) | |
| Lubricant | 1 (2.5) | |
| Pelvic floor physical therapy | 10 (25) | |
| Antifungal | 4 (10) | |
| Natural products | 2 (5) | |
| None | 19 (47.5) | |
| More than one treatment | 11 (27.5) | |

N = 40.

NRS = Numeric pain rating scale (range 0-10); IQR = interquartile range.

Data are presented as median (IQR) or as absolute numbers (percentage).

The data pertaining to the women's clinical (i.e. onset of pain and thermal pain sensitivity) and psychosexual (i.e. pain quality, sexual functioning, sexual distress, sexual satisfaction,

vaginal penetration cognitions, catastrophizing, anxiety and depression) variables at pre-treatment assessment are presented in Table 2. The mean pain intensity during intercourse was 7.1 (95% CI 6.7 - 7.5) and 5.5 (95% CI 4.7 - 6.3) on the 0 to 10 NRS, at pre-treatment and follow-up assessment respectively.

Table 2 – Dependent Measures at Pre-treatment Assessment

| Variables | <u>Pre-treatment</u> | |
|----------------------|-----------------------------|---------------|
| | Mean | 95% CI |
| Pain intensity (NRS) | 7.2 | [6.8, 7.6] |
| Pain duration (y) | 3.4 | [2.5, 4.3] |
| MPQ-PRI | 23.9 | [20.7, 27.1] |
| FSFI | 20.2 | [18.5, 22.0] |
| FSDS | 28.5 | [24.7, 32.4] |
| GMSS | 21.5 | [19.2, 23.9] |
| VPCQ_ctrl | 4.7 | [4.3, 5.1] |
| VPCQ_catpain | 2.7 | [2.2, 3.1] |
| VPCQ_selfim | 2.3 | [1.9, 2.8] |
| VPCQ_pos | 2.7 | [2.3, 3.1] |
| VPCQ_genincom | 1.8 | [1.3, 2.4] |
| PCS | 26.4 | [22.7, 30.0] |
| STAI-S | 36.7 | [33.2, 40.2] |
| STAI-T | 41.3 | [37.5, 45.1] |
| PASS-20 | 38.2 | [32.4, 44.0] |
| BDI | 7.7 | [5.8, 9.6] |
| PT (°C) | 39.7 | [38.8, 40.7] |
| PTol (°C) | 47.0 | [46.4, 47.5] |

N = 39.

NRS = Numeric Pain Rating Scale (range 0-10); MPQ-PRI = McGill-Melzack Pain Questionnaire total score (range, 0-74); FSFI = Female Sexual Function Index (range, 19-110); FSDS = Female Sexual Distress Scale (range, 0-52); GMSS = Global Measure of Sexual Satisfaction (range, 19-110); VPCQ = Vaginal Penetration and Cognition Questionnaire; _ctrl =, Control Cognitions subscale (range, 0-6); _catpain = Catastrophic and Pain Cognitions subscale (range, 0-6); _selfim = Self-Image Cognitions subscale (range, 0-6); _pos = Positive Cognitions subscale (range, 0-6); _genincom = Genital Incompatibility Cognitions subscale (range, 0-6); PCS = Pain Catastrophizing Scale (range,

0-52); STAI-S = State Anxiety Inventory of Spielberger (range, 20-80); STAI-T = Trait Anxiety Inventory of Spielberger (range, 20-80); PASS-20 = Pain Anxiety Symptoms Scale (range, 0-100); BDI = Beck Depression Inventory-II (range, 0-63); PT = Thermal Pain Thresholds (range, 32-51); PTol = Thermal Pain Tolerance (range, 32-51).

Predictive factors

No significant interaction term was found between the treatment group and each of the independent variables (all P values $> .11$). However, as depicted in Table 3, two simple slopes were found significant in the active tDCS group for depressive symptoms ($b = 0.030$; $se=0.010$; $p=0.004$; 95%CI [0.01, 0.05]) and genital incompatibility cognitions ($b = -0.125$; $se=0.043$; $p=0.01$; 95%CI [-0.21, -0.04]) scores.

Table 3–Simple Slopes Predicting Percentage of Pain Reduction at Follow-up Assessment as Dependent Variable

| Predictor | Moderator | | | | | | | |
|----------------------------|-------------|-----------|-----------------|----------------|-----------|-----------|----------------|----------------|
| | Active tDCS | | | | Sham tDCS | | | |
| | <i>b</i> | <i>SE</i> | 95% CI | <i>P-value</i> | <i>b</i> | <i>SE</i> | 95%CI | <i>P-value</i> |
| PVD Subtype | -0.298 | 0.181 | [-0.7, 0.1] | .11 | 0.075 | 0.235 | [-0.4, 0.6] | .75 |
| Pain intensity (NRS) | 0.085 | 0.075 | [-0.1, 0.2] | .26 | -0.013 | 0.061 | [-0.1, 0.1] | .83 |
| Pain duration (y) | 0.029 | 0.032 | [-0.04, 0.1] | .37 | 0.017 | 0.019 | [-0.02, 0.1] | .37 |
| MPQ-PRI | -0.009 | 0.007 | [-0.02, 0.01] | .23 | 0.005 | 0.012 | [-0.02, 0.03] | .67 |
| FSFI | -0.010 | 0.020 | [-0.1, 0.03] | .60 | -0.007 | 0.014 | [-0.04, 0.02] | .63 |
| FSDS | 0.001 | 0.008 | [-0.02, 0.02] | .90 | 0.012 | 0.008 | [-0.004, 0.03] | .13 |
| GMSS | -0.008 | 0.014 | [-0.04, 0.02] | .58 | -0.013 | 0.011 | [-0.04, 0.01] | .24 |
| VPCQ_ctrl | -0.050 | 0.116 | [-0.3, 0.2] | .67 | -0.097 | 0.094 | [-0.3, 0.1] | .31 |
| VPCQ_catpain | -0.015 | 0.057 | [-0.1, 0.1] | .80 | 0.011 | 0.126 | [-0.2, 0.3] | .93 |
| VPCQ_selfim | -0.064 | 0.067 | [-0.2, 0.1] | .34 | 0.095 | 0.071 | [-0.05, 0.2] | .19 |
| VPCQ_pos | 0.046 | 0.079 | [-0.1, 0.2] | .56 | -0.078 | 0.065 | [-0.2, 0.1] | .24 |
| VPCQ_genincom [†] | -0.125 | 0.043 | [-0.2, -0.04] | .01 | -0.057 | 0.035 | [-0.1, 0.01] | .11 |
| PCS | 0.008 | 0.006 | [-0.004, 0.02] | .21 | 0.006 | 0.007 | [-0.01, 0.02] | .42 |
| STAI-S | 0.009 | 0.007 | [-0.006, 0.02] | .21 | 0.002 | 0.010 | [-0.02, 0.02] | .88 |
| STAI-T | 0.008 | 0.006 | [-0.005, 0.02] | .21 | 0.004 | 0.008 | [-0.01, 0.02] | .58 |
| PASS-20 | 0.003 | 0.003 | [-0.003, 0.009] | .36 | 0.004 | 0.006 | [-0.01, 0.02] | .51 |
| BDI [†] | 0.030 | 0.010 | [0.01, 0.05] | .004 | -0.005 | 0.019 | [-0.04, 0.03] | .79 |
| PT | -0.041 | 0.033 | [-0.1, 0.03] | .21 | 0.012 | 0.032 | [-0.1, 0.1] | .70 |
| PTol | 0.017 | 0.053 | [-0.1, 0.1] | .76 | 0.055 | 0.054 | [-0.1, 0.2] | .32 |

N = 39.

NRS = Numeric Pain Rating Scale (range 0-10); MPQ-PRI = McGill-Melzack Pain Questionnaire total score; FSFI = Female Sexual Function Index; FSIDS = Female Sexual Distress Scale; GMSS = Global Measure of Sexual Satisfaction; VPCQ = Vaginal Penetration and Cognition Questionnaire; _ctrl = Control Cognitions subscale; _catpain = Catastrophic and Pain Cognitions subscale; _selfim = Self-Image Cognitions subscale; _pos = Positive Cognitions subscale; _genincom = Genital Incompatibility Cognitions subscale; PCS = Pain Catastrophizing Scale; STAI-S = State Anxiety Inventory of Spielberger; STAI-T = Trait Anxiety Inventory of Spielberger; PASS-20 = Pain Anxiety Symptoms Scale; BDI = Beck Depression Inventory-II; PT = Thermal Pain Thresholds; PTol = Thermal Pain Tolerance.

[†]Significant predictor in the active tDCS treatment ($P \leq 0.01$).

The depressive symptoms X group interaction explained 8.4% of the variance in pain reduction ($p=.11$) and the genital incompatibility cognitions X group interaction explained 2.77% of the variance in pain reduction ($p=.23$). As presented in Figure 1, these results indicate that greater pain reduction at follow-up assessment is associated with higher initial depressive symptoms and lower initial genital incompatibility cognitions scores in the participants who were assigned to the active tDCS treatment, but not in those who were assigned to the sham tDCS treatment.

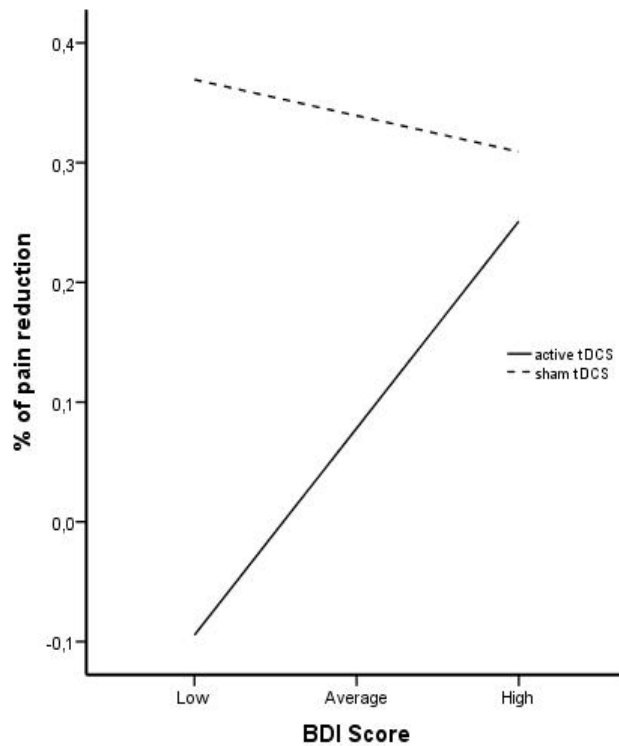
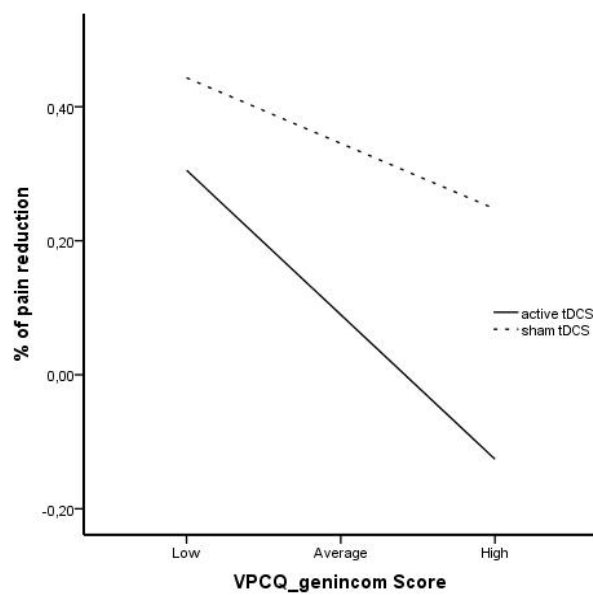
Figure 1–Treatment group as a moderator**Figure 1A - Depressive symptoms****Figure 1B - Genital incompatibility cognitions**

Table 4 shows the results of a multivariate model combining these significant variables in the active tDCS group, which accounted for 55.3% of the variance ($F(2,16) = 9.894$, $P < 0.002$).

Table 4—Multiple Linear Regression Analyses of the Variables Associated with Percentage of Intercourse Pain Reduction at Follow-up Assessment

| | B | SE | Standardized b | P-value |
|--|----------|-----------|-----------------------|----------------|
| BDI | 0.028 | 0.008 | 0.557 | 0.004 |
| VPCQ_genincom | -0.249 | 0.094 | -0.445 | 0.017 |
| $R^2 = 0.553$, $F(2,16) = 9.894$, $P = 0.002$. Adj. $R^2 = 0.497$ | | | | |

N = 19.

BDI = Beck Depression Inventory-II; VPCQ = Vaginal Penetration and Cognition Questionnaire; _genincom = Genital Incompatibility Cognitions subscale.

Comment

The present study examined the relationship between several psychosexual and clinical factors and treatment response in women with PVD who received tDCS treatment. We found that PVD women presenting higher depressive symptoms and lower incompatibility cognitions of their genitals had a better response to tDCS. This suggests that tDCS might be effective for reducing pain intensity during intercourse in a subgroup of PVD women, highlighting the importance of patient-adapted pain therapy. Such potential candidates for tDCS could easily be identified during clinical examination through self-completion questionnaires, which is a simple, affordable, and non-time-consuming procedure.

Of note, many clinical and psychological factors measured during this study, of which several were previously identified to contribute to treatment response in PVD women, did not emerge as significant predictors for successful outcome. For instance, past studies have

shown that women with secondary PVD may get a better treatment response from multidisciplinary treatment⁴² and vestibulectomy surgery^{43,44} than women with primary PVD. In another study, lower levels of pain avoidance have also been associated with better treatment outcome for topical treatment interventions in PVD women, whereas a lesser fear of pain, lower catastrophizing, and greater pain self-efficacy at baseline have been identified as predictors of a better treatment outcome in both topical treatment and cognitive-behavioral therapy.⁴⁵ All psychological factors mentioned above, except self-efficacy, were assessed in the present study. Although we would have expected that the onset of pain, catastrophizing, fear of pain, and pain avoidance levels would be associated with the tDCS response, none of the studied factors were associated with pain improvement.

Other pain-management interventions, such as spinal cord stimulation, emphasized the importance of psychological and cognitive evaluation as a mandatory pre-screening step prior to the implementation of the device [see ⁴⁶ for a review]. Surprisingly, whereas pre-surgical high depression levels mostly predict a poor response to spinal cord stimulation, the opposite was observed in our study following tDCS treatment. It may be that predictive factors vary depending on the chosen treatment modality. Being a completely different approach, tDCS could modulate brain structures involved in the emotional response to pain and benefit patients affected by psychological distress.

Depressive symptoms

Our results revealed that women who benefited the most from tDCS were the one presenting higher depressive symptoms. The contribution of psychological variables to

predict experimental and clinical pain, as well as pain-associated disability, and treatment response in chronic-pain patients is now well documented.⁴⁷⁻⁴⁹ For instance, depression, state-trait anxiety, catastrophizing and hypervigilance were shown to be related to musculoskeletal pain intensity, and to contribute to pain maintenance as well as chronicity.⁴⁹⁻⁵² As for other chronic pain conditions, PVD is commonly associated with psychological struggles such as depression, anxiety, and hopelessness. Indeed, sundry authors found that PVD women report higher levels of anxiety,^{8,53,54} depressive symptoms,^{8,53-55} and psychological distress⁵⁴ compared to asymptomatic women. Unlike the negative implication of depression to predict a successful outcome in other chronic-pain conditions, PVD women presenting higher depressive symptoms would derive better benefits from tDCS. These observations raise the possibility that PVD women could better respond to therapies targeting the emotional nature of pain experience.

As reported previously in fibromyalgia patients,⁵⁶ our study shows that higher initial depressive symptoms are associated with better tDCS outcomes. These findings confirm and extend the research linking emotional pain network modulation to the tDCS effect.⁵⁷ Recently, tDCS targeting ACC via electrodes placed over the supplementary motor area was shown to be effective to reduce distressful reactions to experimental pain in healthy volunteers.⁵⁸ The most commonly used electrode set-up for the treatment of refractory-pain conditions pertains to the anode positioned over M1.⁵⁹ With this type of set-up, the analgesic effect of the tDCS through M1 stimulation is thought to be related to two potential mechanisms: 1) modulation of ACC and orbitofrontal areas through its connection to the limbic system, and 2) top-down activation of brainstem PAG leading to descending inhibition toward the spinal cord.^{60,61}

Several neuroimaging studies have suggested that tDCS acts through modulation of cortical and subcortical regions such as the insula, ACC, thalamus and brainstem.⁶²⁻⁶⁸ Likewise, several studies have shown that placing the cathode over the supraorbital area and the DLPFC respectively reduced opioid consumption in postoperative patients^{69,70} and improved their mood in depressed⁷¹⁻⁷⁴ patients. As a matter of fact, cathodal montage was found effective to reduce the subject's pain^{69,70} and depression symptoms⁷¹⁻⁷⁴ compared to sham treatment. Even though the anode was placed over M1 in our study, since the cathode was placed over the supraorbital region, analgesia might have occurred through modulation of the emotional-pain network.⁶⁷ Thus, both anode and cathode might have induced neuronal modulation of certain cerebral structures involved in sensory-discriminative and cognitive-evaluative dimensions of pain. Accordingly, anodal stimulation of M1 may have activated adjacent outer brain areas (e.g., DLPFC) through projection of fibers, whereas cathodal stimulation over the left supraorbital area may have induced changes in orbitofrontal cortex and limbic structures.^{57,61,75-78} Be that as it may, stimulation of DLPFC or M1 may reduce pain perception in both cases but a recent review has suggested that these cortices likely produce analgesia through different mechanisms.⁷⁹ In their publication, Zaghi and colleagues hypothesize that the anodal stimulation of M1 may mediate its analgesic effects by decreasing the sensory-discriminative dimension of pain, whereas cathodal DLPFC stimulation may influence the cognitive-evaluative dimension of pain, reducing the unpleasantness of a nociceptive experience.⁷⁹ This is very plausible based on the observation of both pain score reduction and quality of life improvement in fibromyalgia subjects after anodal tDCS of M1 or DLPFC.⁸⁰ In the present study, cathodal tDCS of the supraorbital area might improve the mood in women presenting higher depressive scores and diffusely improve their pain perception.

Genital thoughts

The results of the present study also revealed that women with lower genital incompatibility cognitions (negative genital thoughts) withdrew a greater percentage of pain reduction following tDCS treatment. To our knowledge, this is the first time that genital incompatibility cognitions are reported as a predictor of treatment response in vestibulodynia. PVD remains frequently conceptualized and classified in a dualistic fashion – either as a psychogenic sexual dysfunction or as a biomedical condition.⁸¹ For many PVD patients, emotional responses related to pain might be more afflictive than the pain sensation itself.⁸² PVD women presenting negative penetration cognitions have lower sexual satisfaction and function, and higher pain intensity during intercourse.⁸³ Similarly, intercourse pain has been found to be positively correlated with many psychological factors such as anxiety, hypervigilance and catastrophizing.⁸⁴ On the contrary, PVD women perceiving a higher ability to carry out sexual activity (self-efficacy) were found to have lower pain intensity during intercourse,⁸⁴ hence suggesting that women manifesting compatible cognitions of their genitals might have a greater sexual self-efficacy and perhaps lower pain intensity at intercourse. Our results extend these results by showing that cognitive factors not only affect pain perception but might also influence the treatment response.

Limitations

To our knowledge, this is the first study to identify psychosexual factors that may predict tDCS success. Although this study was not initially designed to explore predictive factors of tDCS efficacy in PVD women, interesting associations have been made between women's outcome and their psychosexual state. Our study included a relatively small

sample of young female students involved in a stable relationship, so the reader must bear in mind its exploratory nature and the results of our analyses must be validated by another trial. Also, considering the relative closeness of M1 and DLPFC, the dimension of the electrodes (35 cm²) and the fact that their position was not confirmed by a neuronavigational technique, multiple cortical structures might all have been diffusely modulated by the tDCS.⁷⁹ Neuroimaging studies aiming to evaluate changes in brain structures or brain activation/deactivation patterns in women with PVD prior and after tDCS treatment are also needed.

Conclusion

In conclusion, our findings suggest that PVD women presenting higher depressive symptoms and lower genital incompatibility cognitions at baseline might derive greater benefits from tDCS. In fact, only a subgroup of patients afflicted with PVD may experience pain improvement using tDCS. This study remains exploratory in nature, and subsequent validating studies are needed. The predictive factors identified in the present study highlight the importance of personalizing tDCS treatment rather than using it as a one-fits-all approach.

Abbreviations

ACC, anterior cingulate cortex; BDI, Beck depression inventory-II; COVAS, computer-operated visual analog scale; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; FSDS, female sexual distress scale; FSFI, female sexual function index; GMSS, global measure of sexual satisfaction; M1, motor cortex; MPQ-PRI, McGill-Melzack pain questionnaire total score; NIBS, non-invasive brain stimulation; NRS, numeric pain rating scale; PASS-20, pain

anxiety; PCS, pain catastrophizing scale; PT, thermal pain threshold; PTol, thermal pain tolerance; PVD, provoked vestibulodynia; tDCS, transcranial direct-current stimulation; VPCQ, vaginal penetration cognition questionnaire.

Competing interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

Funding

This research was funded by an operating grant from the Research Center of the CHUS. Drs. Morin and Léonard are supported by research scholars of the Fonds de la recherche du Québec – Santé (FRQ–S).

Participation

The authors thank all the women who agreed to participate in the study.

Authors' contributions

AM, GL and MM conceived and implemented the study, and helped with drafting the manuscript. VG, GW, YAB and IG provided assistance in study design and implementation. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Harlow BL, Kunitz CG, Nguyen RHN, Rydell SA, Turner RM, Maclehorse RF. Prevalence of symptoms consistent with a diagnosis of vulvodynia: Population-based estimates from 2 geographic regions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210(1):40.e41-40.e48.

2. Harlow BL, Stewart EG. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *Journal of the American Medical Women's Association* (1972). 2003;58(2):82-88.
3. Friedrich EG, Jr. Vulvar vestibulitis syndrome. *The Journal of reproductive medicine*. 1987;32(2):110-114.
4. Giesecke J, Reed BD, Haefner HK, Giesecke T, Clauw DJ, Gracely RH. Quantitative sensory testing in vulvodynia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(1):126-133.
5. Granot M, Friedman M, Yarnitsky D, Zimmer EZ. Enhancement of the perception of systemic pain in women with vulvar vestibulitis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(8):863-866.
6. Bohm-Starke N, Hilliges M, Blomgren B, Falconer C, Rylander E. Increased blood flow and erythema in the posterior vestibular mucosa in vulvar vestibulitis(1). *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(6):1067-1074.
7. Sutton KS, Pukall CF, Chamberlain S. Pain ratings, sensory thresholds, and psychosocial functioning in women with provoked vestibulodynia. *Journal of sex & marital therapy*. 2009;35(4):262-281.
8. Gougeon V, Marchand S, Morin A, et al. Assessment of central pain processing and autonomic responses in women with provoked vestibulodynia. Poster presentation presented at 37th Annual Meeting of the Canadian Pain Society (CPS); May 24-27, 2016., 2016; Vancouver, British Colombia, Canada.
9. Pukall CF, Binik YM, Khalife S, Amsel R, Abbott FV. Vestibular tactile and pain thresholds in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain*. 2002;96(1-2):163-175.
10. Pukall CF, Strigo IA, Binik YM, Amsel R, Khalife S, Bushnell MC. Neural correlates of painful genital touch in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain*. 2005;115(1-2):118-127.
11. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2014;125(9):1847-1858.
12. Cecilio SB, Zaghi S, Cecilio LB, Correa CF, Fregni F. Exploring a novel therapeutic approach with noninvasive cortical stimulation for vulvodynia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199(6):e6-7.
13. Morin A, Leonard G, Gougeon V, et al. Efficacy of transcranial direct-current stimulation in women with provoked vestibulodynia. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):584 e581-584 e511.
14. Morin A, Léonard G, Gougeon V, et al. Efficacy of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in women with provoked vestibulodynia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):1-10.
15. Bergeron S, Binik YM, Khalife S, Pagidas K, Glazer HI. Vulvar vestibulitis syndrome: reliability of diagnosis and evaluation of current diagnostic criteria. *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(1):45-51.
16. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-1901.
17. Simis M, Reidler JS, Duarte Macea D, et al. Investigation of Central Nervous System Dysfunction in Chronic Pelvic Pain Using Magnetic Resonance

- Spectroscopy and Noninvasive Brain Stimulation. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2014.
18. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006;122(1-2):197-209.
 19. Kim YJ, Ku J, Kim HJ, et al. Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Annals of rehabilitation medicine*. 2013;37(6):766-776.
 20. Soler MD, Kumru H, Pelayo R, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(9):2565-2577.
 21. O'Connell NE, Cossar J, Marston L, et al. Transcranial direct current stimulation of the motor cortex in the treatment of chronic nonspecific low back pain: a randomized, double-blind exploratory study. *The Clinical journal of pain*. 2013;29(1):26-34.
 22. Reidler JS, Mendonca ME, Santana MB, et al. Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2012;13(5):450-458.
 23. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113(1-2):9-19.
 24. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986;27(1):117-126.
 25. Jensen MP, Hsu PH, Vanhove GF. Early pain reduction can predict treatment response: results of integrated efficacy analyses of a once-daily gastroretentive formulation of gabapentin in patients with postherpetic neuralgia. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2012;13(8):1059-1066.
 26. Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, et al. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain*. 2005;118(1-2):43-52.
 27. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr., et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60(8):1274-1283.
 28. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Panopalis P, Menard H, Shir Y, Wolfe F. The 2010 American college of rheumatology fibromyalgia survey diagnostic criteria and symptom severity scale is a valid and reliable tool in a French speaking fibromyalgia cohort. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13:179.
 29. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of sex & marital therapy*. 2000;26(2):191-208.
 30. Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *Journal of sex & marital therapy*. 2002;28(4):317-330.
 31. Lawrance K, Byers ES. Sexual satisfaction in long-term heterosexual relationship: The Interpersonal exchange model of sexual satisfaction. *Personal Relationships*. 1995;2:267-285.

32. Goldfinger C, Pukall CF, Gentilcore-Saulnier E, McLean L, Chamberlain S. A prospective study of pelvic floor physical therapy: pain and psychosexual outcomes in provoked vestibulodynia. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(7):1955-1968.
33. Gauthier J, Bouchard S. Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. [A French-Canadian adaptation of the revised version of Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory.]. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*. 1993;25(4):559-578.
34. McCracken LM, Dhingra L. A short version of the Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS-20): preliminary development and validity. *Pain research & management : the journal of the Canadian Pain Society = journal de la société canadienne pour le traitement de la douleur*. 2002;7(1):45-50.
35. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *BDI-II, Beck depression inventory: manual*. San Antonio, Tex; Boston: Psychological Corp; 1996.
36. Klaassen M, Ter Kuile MM. Development and initial validation of the vaginal penetration cognition questionnaire (VPCQ) in a sample of women with vaginismus and dyspareunia. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(6):1617-1627.
37. Tousignant-Laflamme Y, Page S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain research*. 2008;1230:73-79.
38. Leonard G, Goffaux P, Mathieu D, Blanchard J, Kenny B, Marchand S. Evidence of descending inhibition deficits in atypical but not classical trigeminal neuralgia. *Pain*. 2009;147(1-3):217-223.
39. Potvin S, Marchand S. Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. *Pain*. 2016;157(8):1704-1710.
40. Hayes AF. *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis*. United States of America: The Guilford Press; 2013.
41. Aiken LS, West SG. *Multiple regression : testing and interpreting interactions*. United States of America: Sage Publications, Inc.; 1991.
42. Heddini U, Bohm-Starke N, Nilsson KW, Johannesson U. Provoked vestibulodynia-medical factors and comorbidity associated with treatment outcome. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(5):1400-1406.
43. Bohm-Starke N, Rylander E. Surgery for localized, provoked vestibulodynia: a long-term follow-up study. *The Journal of reproductive medicine*. 2008;53(2):83-89.
44. Lambert B, Bergeron S, Desrosiers M, Lepage Y. Introital primary and secondary dyspareunia: Multimodal clinical and surgical control. *Sexologies*. 2012;21(1):9-12.
45. Desrochers G, Bergeron S, Khalife S, Dupuis MJ, Jodoin M. Provoked vestibulodynia: psychological predictors of topical and cognitive-behavioral treatment outcome. *Behaviour research and therapy*. 2010;48(2):106-115.
46. Campbell CM, Jamison RN, Edwards RR. Psychological Screening/Phenotyping as Predictors for Spinal Cord Stimulation. *Current pain and headache reports*. 2013;17(1):307-307.
47. Gatchel RJ, Gardea MA. Psychosocial issues: their importance in predicting disability, response to treatment, and search for compensation. *Neurologic clinics*. 1999;17(1):149-166.

48. Gatchel RJ, Turk DC. *Psychosocial Factors in Pain: Critical Perspectives*. Guilford Press; 1999.
49. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *Journal of behavioral medicine*. 2007;30(1):77-94.
50. Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, et al. Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. *Journal of clinical psychology*. 2011;67(9):942-968.
51. Pincus T, Burton AK, Vogel S, Field AP. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine*. 2002;27(5):E109-120.
52. Wang CK, Myunghae Hah J, Carroll I. Factors contributing to pain chronicity. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(1):7-11.
53. Grinberg K, Granot M, Lowenstein L, Abramov L, Weissman-Fogel I. A common pronociceptive pain modulation profile typifying subgroups of chronic pelvic pain syndromes is interrelated with enhanced clinical pain. *Pain*. 2017;158(6):1021-1029.
54. Gates EA, Galask RP. Psychological and sexual functioning in women with vulvar vestibulitis. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2001;22(4):221-228.
55. Maille DL, Bergeron S, Lambert B. Body image in women with primary and secondary provoked vestibulodynia: a controlled study. *J Sex Med*. 2015;12(2):505-515.
56. Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Frontiers in human neuroscience*. 2016;10:68.
57. DosSantos MF, Ferreira N, Toback RL, Carvalho AC, DaSilva AF. Potential Mechanisms Supporting the Value of Motor Cortex Stimulation to Treat Chronic Pain Syndromes. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:18.
58. Mariano TY, Wout Mvt, Jacobson BL, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on pain distress tolerance: a preliminary study. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2015;16(8):1580-1588.
59. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2017;128(1):56-92.
60. Garcia-Larrea L, Peyron R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage*. 2007;37 Suppl 1:S71-79.
61. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*. 1999;83(2):259-273.
62. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1997;14(1):2-31.
63. Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-Elander S, Ingvar M. Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain*. 2000;85(1-2):19-30.

64. Casey KL, Morrow TJ, Lorenz J, Minoshima S. Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography. *J Neurophysiol.* 2001;85(2):951-959.
65. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain.* 2003;126(Pt 5):1079-1091.
66. Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *The European journal of neuroscience.* 2005;22(2):495-504.
67. Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain.* 2013;154 Suppl 1:S29-43.
68. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science (New York, NY).* 1997;277(5328):968-971.
69. Glaser J, Reeves ST, Stoll WD, et al. Motor/Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Following Lumbar Surgery Reduces Postoperative Analgesia Use. *Spine.* 2016;41(10):835-839.
70. Borckardt JJ, Reeves ST, Robinson SM, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces postsurgical opioid consumption in total knee arthroplasty (TKA). *The Clinical journal of pain.* 2013;29(11):925-928.
71. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar disorders.* 2006;8(2):203-204.
72. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and anxiety.* 2006;23(8):482-484.
73. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP).* 2008;11(2):249-254.
74. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 2012;200(1):52-59.
75. Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache.* 2012;52(8):1283-1295.
76. Plow EB, Pascual-Leone A, Machado A. Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society.* 2012;13(5):411-424.
77. Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage.* 2007;34(1):310-321.
78. Blumenfeld H. Limbic System: Homeostasis, Olfaction, Memory, and Emotion. *Neuroanatomy Through Clinical Cases: Sinauer Associates Incorporated;* 2010:819-878.

79. Zaghi S, Heine N, Fregni F. Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *Journal of pain management*. 2009;2(3):339-352.
80. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management*. 2009;2(3):353-361.
81. Meana M, Binik YM. Painful coitus: a review of female dyspareunia. *The Journal of nervous and mental disease*. 1994;182(5):264-272.
82. Sadownik LA, Seal BN, Brotto LA. Provoked vestibulodynia-women's experience of participating in a multidisciplinary vulvodynia program. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(4):1086-1093.
83. Anderson AB, Rosen NO, Price L, Bergeron S. Associations Between Penetration Cognitions, Genital Pain, and Sexual Well-being in Women with Provoked Vestibulodynia. *J Sex Med*. 2016;13(3):444-452.
84. Desrochers G, Bergeron S, Khalife S, Dupuis MJ, Jodoin M. Fear avoidance and self-efficacy in relation to pain and sexual impairment in women with provoked vestibulodynia. *The Clinical journal of pain*. 2009;25(6):520-527.

Chapitre VII – Discussion

L'objectif primaire des présents projets était d'évaluer l'efficacité de la tDCS réelle chez les femmes atteintes de VP en comparaison à la tDCS simulée (placebo) pour réduire la douleur lors des relations sexuelles. L'objectif secondaire était de comparer les effets de la tDCS réelle et de la tDCS simulée sur l'aspect qualitatif de la douleur, la sensibilité (seuils de douleur et de tolérance) vulvaire et thermique (membre supérieure gauche), l'activation des mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur (c.-à-d. les CPM), la fonction, la détresse et la satisfaction sexuelles, la détresse psychologique (évitement, dramatisation face à la douleur, humeur dépressive, état anxieux, pensées liées à la pénétration vaginale), la satisfaction face au traitement reçu, et l'impression globale de changement. Enfin, l'objectif tertiaire visait à explorer les prédicteurs cliniques et psychosexuels du succès thérapeutique.

En lien avec les objectifs formulés au moment de l'élaboration du protocole de recherche, l'hypothèse principale des présents projets était que le traitement de tDCS réelle réduirait de manière significative l'intensité de la douleur lors des relations sexuelles deux semaines (T1) et trois mois post-traitement (T2), lorsque comparé à l'évaluation pré-traitement (T0). Nous pensions également que le traitement de tDCS réelle serait significativement plus efficace pour réduire la douleur que le traitement de tDCS simulée, et ce, deux semaines (T1) et trois mois post-traitement (T2). La formulation de ces hypothèses s'appuie sur l'état des connaissances scientifiques actuelles, suggérant une atteinte centrale dans l'étiologie de la VP. Ainsi, une modalité de traitement ciblant le système nerveux central telle que la tDCS semble être une avenue thérapeutique d'autant plus prometteuse que les thérapies ciblant les atteintes locales. Ces hypothèses émises quant à l'efficacité de la tDCS dans le traitement de la VP reposent sur certaines évidences supportant son utilisation dans le traitement de la douleur chronique (Vaseghi et al., 2014), de la fibromyalgie (Lefaucheur et al., 2017) et sur une étude de cas rapportant la disparition complète des symptômes douloureux chez une femme atteinte de vulvodynie mixte réfractaire aux traitements conventionnels (Cecilio et al., 2008). De manière générale, les présents projets nous ont permis de montrer que la tDCS réelle n'est pas plus efficace que la tDCS simulée pour soulager la douleur associée aux relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP.

Une autre de nos hypothèses était que la tDCS réelle aurait un impact positif sur les variables secondaires. Plus spécifiquement, nous pensions que le traitement de tDCS réelle améliorerait l'aspect qualitatif de la douleur, la fonction, la satisfaction et la détresse sexuelles, les seuils de douleur et de tolérance vulvaires, les seuils de douleur et de tolérance thermiques et les CPM, et réduirait la détresse psychologique (l'évitement, la dramatisation face à la douleur, l'état dépressif et anxieux, de même que les pensées liées à la pénétration vaginale). Nous pensions également que les bénéfices perçus suite au traitement reçu pourraient se traduire par un changement favorable sur l'impression globale de changement et une plus grande satisfaction face au traitement reçu. Dans les présents projets, seulement certaines variables ont démontré une différence significative entre la tDCS réelle et simulée, notamment pour l'aspect qualitatif de la douleur et un seuil de tolérance vulvaire trois mois post-traitement (T2), la dramatisation face à la douleur et l'état anxieux deux semaines post-traitement (T1). Or, ces mesures d'effets secondaires étaient favorables dans le groupe de traitement placebo (tDCS simulée).

Enfin, notre dernière hypothèse était que certaines caractéristiques physiologiques (ex. : sensibilité thermique) et psychologiques (ex. : dramatisation face à la douleur, humeur dépressive, état anxieux, pensées liées à la pénétration vaginale) des femmes prédiraient leur réponse au traitement de tDCS. Nous pensions que les femmes qui présentaient des déficits au niveau de leurs CPM bénéficieraient davantage de la tDCS pour réduire la douleur lors des relations sexuelles, alors que les femmes affichant une plus grande dramatisation face à la douleur et une humeur plus déprimée en tireraient de moins grands bénéfices. Les analyses exploratoires effectuées dans les présents projets laissent effectivement croire que certaines femmes répondraient mieux que d'autres au traitement de tDCS. De fait, les femmes affichant un niveau plus élevé d'humeur dépressive et moins de pensées génitales incompatibles avec la pénétration vaginale tireraient de plus grands bénéfices de la tDCS pour réduire la douleur lors des relations sexuelles, laissant présager qu'un traitement personnalisé pourrait être favorable aux femmes souffrant de douleur lors des relations sexuelles.

7.1. Effets de la tDCS

7.1.1. Efficacité analgésique de la tDCS

Les résultats publiés dans l'article no 2 indiquent que la tDCS réelle, comparée à la tDCS simulée (traitement placebo), ne permettait pas de réduire de façon significative la douleur lors des relations sexuelles. À notre connaissance, la littérature scientifique actuelle ne contient aucune étude ayant évalué l'efficacité de la tDCS dans le traitement de la douleur lors des relations sexuelles, spécifiquement chez les femmes atteintes de VP. Toutefois, certains chercheurs ont rapporté l'efficacité de la tDCS dans le traitement de douleurs chroniques vulvaires (Cecilio et al., 2008) et pelviennes variées (Fenton et al., 2009).

En lien avec la publication des résultats positifs obtenus par Cecilio et collaborateurs (2008) chez une femme atteinte de vulvodynie mixte (Cecilio et al., 2008), nous avons tenté de reproduire leurs résultats chez les femmes atteintes de VP. Contrairement à cette étude de cas, notre essai clinique randomisé contrôlé a plutôt permis de démontrer que la tDCS active produirait un effet analgésique similaire à la tDCS simulée chez les femmes atteintes de VP. Les présents projets contrastent donc avec les observations publiées par Cecilio et collaborateurs (2008) (Cecilio et al., 2008). Il est toutefois important de souligner que le cas étudié dans l'étude précédente souffrait de vulvodynie mixte (Bornstein et al., 2016). Puisque la population étudiée dans les présents projets était composée de femmes atteintes d'un type différent de vulvodynie du cas décrit par Cecilio et collaborateurs (2008) (provoquée vs mixte), il est possible que la tDCS soit efficace pour une condition, mais pas pour l'autre (Cecilio et al., 2008). Ainsi, la tDCS pourrait avoir un effet analgésique plus important pour la douleur soutenue, telle qu'observée par Cecilio et collaborateurs (2008), que pour des affections provoquées comme la VP (Cecilio et al., 2008). Tel est le cas pour d'autres conditions de douleur chronique soutenue (Fenton et al., 2009; Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, Natalle, et al., 2006; Kim et al., 2013; Valle et al., 2009), les femmes atteintes de vulvodynie généralisée présenteraient peut-être une plus grande atteinte centrale que celles atteintes de VP.

Concernant Fenton et collaborateurs (2009), ils se sont intéressés à l'efficacité de la tDCS dans le traitement de douleurs chroniques pelviennes variées (Fenton et al., 2009). Leur

essai clinique randomisé pilote mené auprès de sept patientes atteintes de diverses douleurs pelviennes chroniques a révélé que la tDCS réduirait la douleur globale et pelvienne, mais augmenterait la douleur lors des relations sexuelles de manière significative comparativement au traitement simulé (Fenton et al., 2009). Toutefois, cette légère augmentation de la douleur anticipée lors des rapports sexuels dans le groupe de traitement réel ne constituerait pas une aggravation factuelle des symptômes. Contrairement à nos projets, les femmes qui n'étaient pas sexuellement actives pouvaient quand même participer à l'étude. Par conséquent, les auteurs ont combiné l'évaluation de la douleur réellement ressentie pendant les relations sexuelles par les femmes sexuellement actives à l'évaluation de la douleur coïtale anticipée par les femmes sans partenaire, rendant ce résultat difficilement interprétable. Ainsi, dans nos projets, en demandant à chacune des participantes d'évaluer la douleur ressentie lors des relations sexuelles sur une échelle numérique, il nous a été possible de démontrer une réduction significative de la douleur entre l'évaluation pré et post-traitement dans chacun des groupes à l'étude, sans toutefois démontrer de différence entre le traitement de tDCS réel et simulé.

Dans les présents projets, les femmes assignées au groupe de traitement réel n'ont rapporté aucune réduction cliniquement significative de l'intensité de la douleur (réduction d'au moins deux points sur l'échelle numérique) entre l'évaluation pré-traitement et trois mois après le traitement, alors que ce n'était pas le cas dans le groupe de traitement simulé (réduction respective de 0,8 et 2,6 sur l'échelle numérique). Toutefois, la réduction de la douleur lors des relations sexuelles ne s'est avérée ni statistiquement ni cliniquement significative entre les groupes (Dworkin et al., 2008; Farrar et al., 2003; Farrar et al., 2000; Farrar et al., 2001), et ce, autant à l'évaluation deux semaines (écart de 0,13 point entre les groupes) que trois mois après le traitement (écart de 1,1 point entre les groupes). Cette absence de différence entre les groupes de traitement à l'étude semble attribuable au faible effet thérapeutique engendré par la tDCS réelle.

Au moment de l'élaboration du protocole de recherche, la taille de l'échantillon de chacun des groupes à l'étude a été calculée à partir du logiciel *nQuery Advisor* Version 6.0 afin d'obtenir une puissance statistique de 80 % et en acceptant une probabilité d'erreur de type I de 0,05 (bilatérale). La valeur de l'écart-type, soit 2,0 a été déterminée en se basant sur des

études antérieures portant sur l'efficacité analgésique de la tDCS [voir notamment (Borckardt et al., 2011; Soler et al., 2010)], alors que la différence minimale cliniquement significative était fixée à 2 sur l'échelle numérique de 0 à 10 (Dworkin et al., 2008; Farrar et al., 2000). Bien qu'une taille d'échantillon totale de 34 participantes (17/groupe de traitement) fût estimée suffisante pour détecter cette différence cliniquement significative, un total de 40 participantes ont été recrutées (20/groupe de traitement), afin de contrer un taux d'abandon estimé à 15% à l'évaluation trois mois après le traitement. L'absence de différence statistiquement significative entre les groupes ne semble pas reliée à un manque de puissance statistique, mais plutôt au manque d'effet de traitement de la tDCS. En l'occurrence, afin de vérifier si notre calcul initial de taille d'échantillon était adéquat, nous avons calculé *a posteriori* la puissance statistique de nos différentes analyses en employant les écarts-types obtenus et en maintenant une différence minimale cliniquement pertinente (au moins 2 sur 10 sur l'échelle numérique) (Dworkin et al., 2008; Farrar et al., 2000). Les valeurs ayant servi au calcul *a posteriori* de la puissance statistique apparaissent au Tableau 2. Valeurs utilisées pour le calcul de puissance statistique *a posteriori*. Les calculs ont révélé que le test statistique comparant l'intensité de la douleur moyenne entre les groupes de traitement à l'étude aurait eu une puissance statistique de 78,6% à l'évaluation post-traitement et de 69,8% à l'évaluation trois mois après le traitement, en considérant qu'une différence minimale cliniquement pertinente aurait été obtenue. Cette légère réduction de la puissance statistique s'expliquerait par une dispersion des données légèrement supérieure à nos attentes par rapport à la moyenne. En effet, la variance de la mesure de l'intensité de la douleur à chacune des évaluations était légèrement plus importante que ce que nous avons initialement estimé (écart-type plus grand que 2.0).

Tableau 2. Valeurs utilisées pour le calcul de puissance statistique *a posteriori*

| | Évaluation post-traitement | Évaluation 3 mois post-traitement |
|---|-------------------------------|---|
| Probabilité d'erreur statistique bilatérale (α) | 0,05 | 0,05 |
| Différence minimale de l'intensité de la douleur moyenne à détecter entre les groupes de traitement | 2,0 | 2,0 |
| Écart-type de la mesure de l'intensité de la douleur | 2,2 | 2,4 |
| Nombre de participantes dans le groupe expérimental (tDCS réelle) | 19 | 19 |
| Nombre de participantes dans le groupe contrôle (tDCS simulée) | 20 | 20 |

Un calcul de taille d'échantillon basé sur les différences détectées pendant nos projets (0,1 à T1 et 1,1 à T2) ne serait d'aucune importance due au peu de signification clinique qu'entraîne une différence de moins de deux points sur l'échelle numérique allant 0 à 10 (Dworkin et al., 2008; Farrar et al., 2000). En somme, la taille de l'échantillon obtenue nous semble suffisante pour comparer l'efficacité de la tDCS réelle et stimulée pour réduire la douleur lors des relations sexuelles dans notre essai.

Le peu d'étude ayant évalué l'efficacité de la tDCS chez des femmes présentant une atteinte vulvaire et/ou pelvienne nous pousse à comparer nos résultats avec ceux obtenus auprès d'une population atteinte de douleurs chroniques dont l'étiologie physiopathologique s'apparente à celle de la VP (Antal et al., 2010; Bae et al., 2014; Fenton et al., 2009; Fregni, Boggio, Lima, Ferreira, Wagner, Rigonatti, et al., 2006; Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, Natalle, et al., 2006; Kim et al., 2013; Mori et al., 2010; Soler et al., 2010; Valle et al., 2009). Les résultats obtenus dans les présents projets divergent de l'effet analgésique de la tDCS notée chez des patients atteints de conditions douloureuses chroniques variées dont l'étiologie physiopathologique serait similaire à celle de la VP (Antal et al., 2010; Bae et al., 2014; Fenton et al., 2009; Fregni, Boggio, Lima, Ferreira, Wagner, Rigonatti, et al., 2006; Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, Natalle, et al., 2006; Kim et al., 2013; Mori et al., 2010; Soler et al., 2010; Valle et al., 2009). De fait, des essais cliniques randomisés ont permis d'évaluer l'effet analgésique de la tDCS dans le traitement de la fibromyalgie (Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, Natalle, et al., 2006; Valle et al., 2009), de la polyneuropathie diabétique (Kim et al., 2013), de lésions médullaires (Fregni, Boggio, Lima, Ferreira, Wagner, & Rigonatti, 2006; Soler et al., 2010), de la douleur

associée à la sclérose en plaque (Mori et al., 2010) et post-AVC (Antal et al., 2010; Bae et al., 2014). Tel que mentionné dans la recension des écrits, plusieurs de ces résultats positifs proviennent d'une seule et même équipe de recherche, lesquels sont rarement reproduits par d'autres équipes de chercheurs. Étant donné le nombre de séances de tDCS et les paramètres de stimulation hétérogènes utilisés par différents chercheurs, il est difficile de déterminer la véritable efficacité analgésique de la tDCS pour chacune des conditions étudiées. D'autre part, les résultats positifs rapportés pourraient être attribuables à la faible taille d'échantillon obtenue dans la majorité de ces études.

Il est toutefois à mentionner que l'inefficacité observée au cours des présents projets coïncide avec les nouvelles conclusions d'une méta-analyse Cochrane récemment mise à jour, ne rapportant maintenant aucune différence significative entre la tDCS active et simulée pour réduire la douleur chronique (O'Connell et al., 2014), alors que dans la méta-analyse précédente, la tDCS appliquée au niveau du cortex moteur semblait avoir eu un effet à court terme sur la douleur chronique (O'Connell et al., 2010). De fait, certains auteurs ont clairement montré l'efficacité analgésique de la tDCS dans des conditions douloureuses chroniques soutenues, telle que la fibromyalgie (Fregni, Gimenes, Valle, Ferreira, Rocha, Natalle, et al., 2006; Valle et al., 2009), la douleur post-AVC (Antal et al., 2010; Bae et al., 2014) ou suite à une lésion spinale (Fregni, Boggio, Lima, Ferreira, Wagner, Rigonatti, et al., 2006; Soler et al., 2010). À notre connaissance, aucune étude n'a été effectuée sur des douleurs circonscrites dans le temps comme c'est le cas pour la VP. Or, les résultats tirés de l'article no 3 suggèrent qu'un sous-groupe de femmes répondrait plus favorablement à la tDCS. De fait, les femmes atteintes de VP ayant une humeur plus déprimée tireraient de plus grands bénéfices de la tDCS pour réduire la douleur lors des relations sexuelles. En se rappelant que le cas étudié par Cecilio et collaborateurs (2008) présentait une humeur déprimée face aux multiples tentatives de traitement infructueux (Cecilio et al., 2008), il est fort probable que la tDCS soit plus efficace pour un sous-groupe de femmes atteintes de VP présentant un niveau plus élevé de symptômes dépressifs.

Étant donné l'étiologie multifactorielle de la VP, il est possible que toutes les femmes ne soient pas aux prises avec une atteinte centrale. En ce sens, des études ont rapporté que

seulement certaines femmes atteintes de VP présenteraient une altération de leurs CPM (Gougeon et al., 2016; Grinberg et al., 2017). Contrairement aux conditions douloureuses chroniques présentées précédemment, nos résultats ont démontré que la tDCS ne réduirait pas la douleur chez les femmes atteintes de VP, et ce, peu importe le niveau d'activation de leurs CPM. Ces récentes évidences viennent appuyer les connaissances actuelles en lien avec l'hétérogénéité physiopathologique et de la réponse aux traitements chez les femmes atteintes de VP (Bergeron, Binik, et al., 1997; A. T. Goldstein & Burrows, 2008; Groysman, 2010; Pukall et al., 2016). D'autre part, il semble peu probable que les résultats obtenus dans nos projets soient liés au montage utilisé. De fait, le choix du positionnement des électrodes et des paramètres de stimulation était en partie basé sur les paramètres partiellement indiqués dans la publication de Cecilio et collaborateurs (2008), mais également sur les recommandations thérapeutiques disponibles (O'Connell et al., 2014; Vaseghi et al., 2014) et les paramètres les plus couramment utilisés dans le traitement de la douleur chronique [application d'un courant de 2mA via une anode positionnée au niveau du cortex moteur (M1) pendant 10 séances de 20 minutes [voir notamment (Lefacteur, 2016) pour une revue].

En somme, les résultats obtenus permettent d'affirmer, avec une puissance statistique suffisante, que l'efficacité de la tDCS réelle ne surpasse pas celle de la tDCS simulée pour réduire la douleur lors des relations sexuelles sur le plan clinique et statistique chez l'ensemble des femmes atteintes de VP.

7.1.2. Effet de la tDCS sur la sensibilité à la douleur et les mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur

Les présents résultats démontrent que comparée à la tDCS simulée (traitement placebo), la tDCS réelle n'induirait aucun changement au niveau de la sensibilité (seuils de douleur et de tolérance) vulvaire et thermique ou de l'activation des CPM. En outre, les seuils de douleur et de tolérance thermiques, ainsi que les CPM des participantes étaient similaires entre les différents temps de mesure dans le groupe de traitement réel (tous les $p > 0,15$). Les mesures de sensibilité à la douleur et les CPM étaient également similaires entre chacune des évaluations dans le groupe de traitement simulé, sauf pour le seuil de tolérance thermique (T0 vs T2; $p=0,03$). Étant donné que ces résultats n'ont pas été présentés dans les articles inclus dans le chapitre IV, ceux-ci sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Sensibilité thermique et activation des CPM en fonction du groupe de traitement à l'étude

| Variable mesurée | <u>tDCS active</u> n = 19 | <u>tDCS simulée</u> n = 20 | <u>Différence entre les groupes</u> <i>P</i> -value |
|------------------------|------------------------------|-------------------------------|--|
| Seuil de douleur, °C | | | |
| T0 | 38,8 (37,4; 40,2) | 40,6 (39,2; 42,0) | 0,08 |
| T1 | 39,5 (38,1; 40,9) | 40,4 (39,0; 41,8) | 0,37 |
| T2 | 40,2 (38,7; 41,6) | 41,1 (39,7; 42,4) | 0,36 |
| Seuil de tolérance, °C | | | |
| T0 | 46,6 (45,7; 47,5) | 47,3 (46,5; 48,2) | 0,24 |
| T1 | 46,8 (45,9; 47,7) | 47,7 (46,8; 48,5) | 0,18 |
| T2 | 46,8 (45,9; 47,7) | 48,0 (47,1; 48,9)* | 0,54 |
| %CPM | | | |
| T0 | -15,8 (-37,1; 5,5) | -22,0 (-42,8; -1,3) | 0,68 |
| T1 | -11,8 (-33,1; 9,5) | -8,9 (-29,6; 11,9) | 0,85 |
| T2 | -4,1 (-25,9; 17,7) | -6,2 (-26,9; 14,6) | 0,89 |

Légende:

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne (intervalle de confiance à 95%).

T0 = pré-traitement; T1 = 2 semaines post-traitement; T2 = 3 mois post-traitement; Seuil de douleur et seuil de tolérance (étendue de 32 à 51); %CPM = Efficacité des mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur conditionnée (étendue de -50 à 50).

*valeur de $p < 0,05$.

Or, ces observations détonnent des hypothèses formulées initialement et d'une revue critique de la littérature proposant la possibilité que certaines techniques de stimulation transcrânienne, dont la tDCS, puissent également jouer un rôle dans l'activation des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur (Plow et al., 2012). De fait, certaines études montrent qu'une stimulation anodique du cortex moteur M1 avec la tDCS augmenterait les seuils sensoriels (Boggio, Zaghi, et al., 2008; Vaseghi et al., 2014), de même que les seuils de douleur (Boggio, Zaghi, et al., 2008; Reidler et al., 2012; Vaseghi et al., 2014, 2015a) chez des sujets sains, mais également les seuils de douleur chez des patients atteints de polyneuropathie diabétique (Kim et al., 2013). D'autre part, chez des sujets asymptomatiques, une amélioration de l'efficacité des CPM a été observée suite à 10 minutes de stimulation anodique de M1 avec la tDCS haute définition (Flood et al., 2016). Cependant, à notre connaissance, la modulation de l'efficacité des CPM n'a jamais été rapportée pour des conditions douloureuses chroniques, à la suite d'un traitement de tDCS.

En outre, certains résultats publiés dans le 3^e article suggèrent une association tendancielle entre des CPM efficaces et une réduction de la douleur lors des relations sexuelles 3 mois

après le traitement de tDCS. Puisque les femmes ayant des CPM efficaces avant le début du traitement semblaient tendancielllement mieux répondre à la tDCS, ceci suggère que chez les femmes atteintes de VP, la tDCS pourrait agir sur des mécanismes analgésiques différents de ceux issus du tronc cérébral.

Les preuves actuelles issues des domaines de la neurophysiologie et de la neuroimagerie suggèrent qu'une stimulation anodique avec la tDCS ne produirait pas seulement une modulation de l'excitabilité corticale de la région ciblée (Zaghi et al., 2009a) et de régions cérébrales éloignées du site de stimulation, telles que le cortex cingulé antérieur, l'insula et le thalamus (Garcia-Larrea & Peyron, 2007; Lang et al., 2005; Plow et al., 2012; Vaseghi et al., 2014; E. J. Yoon et al., 2014), mais modulerait également l'activité de régions situées au niveau du tronc cérébral supérieur, telles que la substance grise périaqueducale et le noyau du raphé magnus (Garcia-Larrea et al., 1999; Strafella et al., 2004). Ces régions du tronc cérébral sont connues pour être à l'origine du système inhibiteur descendant à médiation sérotoninergique et noradrénergique activé par un stimulus nociceptif en provenance de la voie spinothalamique (Willis & Westlund, 1997). D'autre part, la tDCS serait une technique de neurostimulation capable d'induire une réorganisation corticale contribuant à rétablir une somatotopie normale (Brunoni et al., 2012).

En effet, la littérature scientifique actuelle reconnaît qu'en présence d'une douleur répétée, le cerveau humain est doté d'une plasticité spontanée. Celle-ci s'exprime par une redistribution du métabolisme cérébral de base, une modification des cartographies corticales (hyperactivité des cortex lésés, modification des somatotopies motrices et sensitives), et un recrutement d'aires cérébrales distantes de la région affectée qui vont participer à la récupération fonctionnelle. Cette plasticité cérébrale peut être modulée par différents agents pharmacologiques (Leo & Dewani, 2013; Mico et al., 2006) et des techniques de neurostimulation non invasives telles que la rTMS ou la tDCS, en modulant transitoirement l'excitabilité du cortex cérébral sous-jacent.

Puisque les femmes atteintes de VP ne présenteraient pas seulement une hypersensibilité vulvaire (Bohm-Starke et al., 2001; Pukall et al., 2002; Sutton et al., 2009), mais également une hypersensibilité extragénitale, soit au niveau du pouce, de l'avant-bras, de l'épaule (deltoïde) et de la jambe (Giesecke et al., 2004; Granot et al., 2002; Pukall et al.,

2002), la tDCS semblait être une modalité de traitement de prédilection pour adresser ces déficits centraux. D'autant plus que deux groupes de recherche indépendants ont récemment rapporté une altération des CPM chez les femmes atteintes de VP (Gougeon et al., 2016; Grinberg et al., 2017), et que Zhang et collaborateurs (2011) ont observé des altérations centrales similaires dans le traitement de l'information sensorielle chez certaines patientes atteintes de vulvodynie (Zhang et al., 2011). Spécifiquement, l'étude de Zhang et collaborateurs (2010) suggère que les femmes souffrant depuis plus longtemps de douleur vulvaire ou ayant une douleur non provoquée présenteraient un dérèglement ou une plus grande atteinte du SNC, comparativement aux femmes asymptomatiques et à celles qui présentent de la douleur depuis peu de temps (Zhang et al., 2011). Cependant, dans leur publication, les auteurs n'ont pas distingué les femmes atteintes d'une douleur provoquée de celles souffrant d'une douleur spontanée ou mixte. Dans la présente étude, il aurait toutefois été intéressant de comparer les changements au niveau de l'activité cérébrale des structures impliquées dans la modulation du signal nociceptif [thalamus, substance grise périaqueducale et noyau du raphé magnus et la perception de la douleur [cortex somatosensoriels primaire et secondaire, cortex cingulé antérieur et le cortex insulaire (insula)] entre les femmes ayant répondu et celles n'ayant pas répondu à la tDCS. Vu l'objectif principal de la présente étude, qui était de comparer l'efficacité de la tDCS réelle à la tDCS simulée pour réduire la douleur pendant les relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP et le coût lié aux études d'imagerie par IRM fonctionnelle, l'évaluation de l'activité cérébrale à T0, T1 et T2 n'avait pas été retenue au moment de l'élaboration du protocole de recherche.

7.1.3. Effet de la tDCS sur les variables psychosexuelles

Les résultats publiés dans le 2^e article suggèrent que la tDCS réelle n'entraînerait aucune amélioration de l'aspect qualitatif de la douleur, de la fonction, de la satisfaction et de la détresse sexuelles et de la détresse psychologique (évitement, dramatisation face à la douleur, humeur dépressive, état anxieux, pensées liées à la pénétration vaginale). De plus, la satisfaction face au traitement reçu et l'impression globale de changement étaient comparables entre les groupes de traitement à l'étude. Bien qu'une différence statistiquement significative entre les groupes ait été rapportée pour la dramatisation face à la douleur et l'anxiété liée à la douleur à l'évaluation post-traitement, ainsi que pour

l'aspect qualitatif de la douleur à l'évaluation trois mois post-traitement, ces variables se sont améliorées seulement dans le groupe de traitement simulé. Une fois de plus, ces observations contrastent avec les hypothèses formulées initialement et les concepts scientifiques proposés dans la littérature actuelle en lien avec le mécanisme d'action lié à l'effet antalgique de la tDCS. Bien que certains auteurs aient suggéré que l'analgésie induite par la tDCS serait intimement liée à la modulation du système limbique (Devinsky et al., 1995), il n'en demeure pas moins que dans les présents projets, la tDCS n'a induit aucun changement au niveau des variables psychologiques dans notre échantillon de femmes atteintes de VP.

Contrairement à nos résultats, l'étude de cas réalisé par Cecilio et collaborateurs (2008) a permis de rapporter une amélioration de l'humeur chez leur patiente atteinte de vulvodynie mixte à la suite du traitement de tDCS (Cecilio et al., 2008). Or, les résultats de l'essai clinique de Fenton et collaborateur (2009) corroborent plutôt avec nos résultats, puisque les auteurs n'ont rapporté aucun effet de la tDCS réel sur la dépression et l'anxiété, même si le traitement avait eu un effet significatif sur la douleur pelvienne (Fenton et al., 2009). D'autres auteurs se sont également intéressés à l'amélioration de la détresse psychologique dans des conditions douloureuses dont les bases physiopathologiques s'apparentent à celles de la VP, telles que la fibromyalgie, la douleur lombaire et la polyneuropathie diabétique (Kim et al., 2013; Luedtke et al., 2015; O'Connell et al., 2013; Riberto et al., 2011). Tout comme nos résultats, ces études n'ont rapporté aucune amélioration de la dépression, ni de l'anxiété suite à un traitement anodique de tDCS appliqué au niveau de M1 (Luedtke et al., 2015; O'Connell et al., 2013; Riberto et al., 2011), et ce, même si une réduction de la douleur était rapportée après le traitement (Kim et al., 2013). Tout comme pour d'autres conditions de douleur chronique neurogène, la tDCS n'aurait aucun effet sur l'humeur dépressive et l'état anxieux des femmes atteintes de VP.

Les mécanismes exacts par lesquels s'effectue l'analgésie induite par la tDCS chez les patients atteints de douleur neurogène demeurent partiellement élucidés (Benninger & Kuntzer, 2012). Certains auteurs ont néanmoins rapporté que l'effet analgésique proviendrait de la modulation de régions corticales éloignées ou sous-corticales impliquées dans les composantes sensori-discriminative et motivo-affective de la douleur (Garcia-

Larrea & Peyron, 2013), plutôt que d'une activation cortico-spinale induite localement au niveau de M1 (Lefaucheur, 2008). De fait, des études d'imagerie fonctionnelle ont démontré que la stimulation de M1 déclencherait une activation rapide et phasique du thalamus latéral, ce qui conduirait à une cascade d'événements de longue durée au niveau du thalamus médian, de la substance grise périaqueducale, du cortex cingulé antérieur et du cortex orbitofrontal. Ces deux dernières structures étant bien connues pour être responsables de la composante motivo-affective de la douleur (Garcia-Larrea & Peyron, 2007; Garcia-Larrea et al., 1999; Peyron et al., 2007). Par conséquent, même si l'innervation de la zone génitale est située plus profondément dans le sillon central du cortex somato-sensoriel, les écrits actuels suggèrent que l'analgésie induite par la tDCS serait intimement liée à la modulation de structures impliquées dans la composante affective de l'expérience douloureuse (Plow et al., 2012). Il est également possible que les résultats négatifs puissent être en lien avec la position somatotopique de la vulve au niveau de l'*homonculus* sensitif du cortex somato-sensoriel primaire. Or, cette hypothèse semble toutefois peu plausible, étant donné qu'une étude réalisée auprès de seize patients atteints d'une lésion spinale motrice suggère que la région du M1 ciblée par la rTMS (zone de la main vs de la jambe) est négligeable, pourvu que la cible de la stimulation soit M1 (Jette et al., 2013).

Il est donc possible que le traitement de tDCS ait pu moduler l'activité de structures limbiques impliquées dans l'aspect désagréable de la douleur chez certaines participantes. D'autant plus que la condition douloureuse étudiée est intimement liée aux expériences rattachées pendant les relations sexuelles antérieures. Puisque la VP est une condition douloureuse urogénitale ayant des répercussions négatives considérables à différents niveaux, notamment sur la fonction sexuelle, l'adaptation dyadique, le bien-être psychologique et la qualité de vie (Arnold et al., 2006; Jodoin et al., 2008), il est possible qu'une grande part de l'expérience douloureuse lors des relations sexuelles provienne de la composante motivo-affective (aspect désagréable) de la douleur plutôt que de l'intensité (composante sensoridiscriminative) elle-même (DosSantos et al., 2016; Sadownik et al., 2012). Toutefois, dans les présents projets, l'aspect désagréable n'a pas été distinctement quantifié au moment de l'évaluation de la douleur lors des relations sexuelles. Une telle évaluation nous aurait peut-être permis d'observer une réduction de l'aspect désagréable de

la douleur associée aux relations sexuelles suite au traitement de tDCS et d'apprécier cette distinction entre les composantes sensoridiscriminative et motivo-affective contenues dans l'expérience douloureuse.

Bien que les recommandations du groupe IMMPACT en matière d'évaluation de la douleur dans les essais cliniques aient été suivies au cours des présents projets (Dworkin et al., 2005; Turk et al., 2006), il aurait été intéressant d'évaluer l'expérience douloureuse lors des relations sexuelles en distinguant l'aspect désagréable de l'intensité de la douleur, plutôt que l'intensité de la douleur dans sa globalité. Certains chercheurs se sont effectivement intéressés à la distinction de ces deux composantes lors de l'évaluation de la douleur lombaire suite à un traitement de TENS (Marchand et al., 1993). Dans cette étude, Marchand et collaborateurs (1993) ont noté un effet du TENS sur l'intensité de la douleur lombaire, mais pas sur l'aspect désagréable de la douleur. En lien avec leurs résultats, les auteurs proposent que les changements observés n'auraient pas pu l'être si chacune des composantes de la douleur n'avait pas été distinctement évaluée (Marchand et al., 1993).

7.1.4. Analgésie potentielle d'un traitement placebo

Les résultats publiés dans le 2^e article suggèrent que l'effet analgésique statistiquement significatif entre l'évaluation pré-traitement et post-traitement dans les deux groupes à l'étude, et post trois mois dans le groupe de traitement simulé est lié à un effet placebo. Les mécanismes qui sous-tendent l'effet analgésique d'un traitement placebo ne sont que partiellement élucidés (Benedetti, 2002). Plusieurs auteurs ont observé que les expériences passées, les attentes et le désir d'un soulagement chez le patient contribuent à une réponse placebo (Beaulieu et al., 2010; Charron et al., 2006; Marchand & Gaumond, 2014). L'effet placebo peut même atteindre des niveaux analgésiques cliniquement significatifs (Sanga et al., 2016), s'estomper rapidement (Fedele et al., 1989) ou se maintenir pendant plusieurs semaines (Marchand et al., 2003; Sanga et al., 2016).

Une autre explication possible des résultats obtenus est reliée au lien thérapeutique s'étant développé entre l'intervenante et les participantes au cours de l'étude. Puisque la douleur liée à la VP constitue une menace psychosexuelle significative qui interfère avec la qualité de vie des femmes, dont la satisfaction sexuelle, la confiance sexuelle, la détresse psychologique et sexuelle (Gates & Galask, 2001), le simple fait de participer à une étude

clinique pourrait avoir des conséquences bénéfiques sur la dimension motivo-affective de la douleur. En ce sens, plusieurs chercheurs se sont intéressés à l'impact de la composante motivo-affective dans la perception de la douleur (Rainville et al., 1997). Des études d'imagerie cérébrale ont permis d'observer une augmentation du débit sanguin au niveau de l'hémisphère controlatéral dans le thalamus, le cortex cingulé antérieur, le cortex insulaire, le S1 et S2 suite à des stimulations douloureuses (Rainville et al., 2000). D'autre part, des lésions au niveau de S1 et S2 produiraient une perte de la capacité à identifier la localisation et l'intensité (composante sensoridiscriminative de la douleur) des stimuli nociceptifs (Casey, 2000; Kenshalo & Douglass, 1995), alors que des lésions au niveau du cortex cingulé antérieur produiraient un effet inhibiteur autant pour la douleur clinique (Pillay & Hassenbusch, 1992) qu'expérimentale (Talbot et al., 1995). Bien que ces structures semblent distinctement impliquées dans les composantes sensoridiscriminatives et motivo-affective de la douleur), Rainville et collaborateurs (1997) ont démontré une corrélation entre l'activation du cortex cingulé antérieur et la douleur rapportée suite à des suggestions plus ou moins désagréables de la douleur ressentie en cours d'hypnose (Rainville et al., 1997). De fait, l'aspect désagréable de la douleur serait encodé par le cortex cingulé antérieur et le niveau de douleur évoqué par chaque individu serait intimement lié aux réactions émotionnelles et comportementales personnelles face à la douleur (Rainville et al., 1997).

D'autre part, étant donné que la VP est souvent mal diagnostiquée, voire même ignorée, en participant à cet essai clinique, les femmes ont pu rapidement rencontrer un gynécologue et obtenir un diagnostic, ce qui devrait normalement prendre environ une année dans notre système de santé québécois. Aussi, le fait de rencontrer la même physiothérapeute lors de chacune des évaluations et la même intervenante chaque jour pendant deux semaines pour le traitement de tDCS, a permis aux participantes de discuter de leur problématique sexuelle avec confiance aux deux femmes spécialisées en douleur vulvaire. Tous ces faits pourraient partiellement expliquer les changements observés dans les deux groupes de traitement à l'étude, en ce qui a trait au fonctionnement sexuel, à la détresse sexuelle, à la dramatisation face à la douleur et à l'évitement (A. Morin et al., 2017). Ces hypothèses s'appuient sur l'étude d'approches comportementales telles que la désensibilisation systématique et l'écoute active, qui se sont respectivement montrées efficaces pour gérer la douleur chez les

femmes atteintes de vaginisme (Flanagan et al., 2015) et les personnes âgées souffrant de douleur chronique (Takai & Uchida, 2009). D'ailleurs, comme mentionné dans la recension des écrits, certaines approches psychologiques utilisées dans le traitement de la dépression, telle que la thérapie cognitivo-comportementale permettrait de réduire la douleur, d'augmenter la fonction sexuelle et psychologique chez les femmes atteintes de VP (Bergeron, Binik, Khalife, Pagidas, Glazer, & Meana, 2001; Bergeron et al., 2016). Les effets obtenus pendant les présents projets pourraient être liés à l'effet placebo survenu dans les deux groupes de traitement à l'étude et au support psychologique engendré par la participation des femmes à notre essai clinique.

7.2. Prédicteurs de succès thérapeutique

Les résultats tirés de l'article no 3 soulèvent l'intérêt de personnaliser le traitement de tDCS. En effet, l'identification de prédicteurs de succès thérapeutique suggère qu'un sous-groupe de femmes pourrait répondre plus favorablement à la tDCS. De fait, les femmes atteintes de VP ayant un plus haut niveau d'humeur dépressive et moins de pensées génitales incompatibles avec la pénétration vaginale tireraient de plus grands bénéfices de la tDCS pour réduire la douleur lors des relations sexuelles. Ainsi qu'énoncé précédemment, les évidences scientifiques actuelles suggèrent notamment la capacité de la tDCS à moduler l'activité de structures cérébrales impliquées dans la composante motivo-affective de la douleur. Ainsi, l'efficacité analgésique de la tDCS pourrait être influencée par les facteurs physiologiques et psychologiques des participantes. Contrastant avec nos résultats, il a été rapporté que les femmes atteintes de VP secondaire (apparition de la douleur suite à une période de rapports sexuels non douloureux) tireraient de plus grands bénéfices de la vestibulectomie (Bohm-Starke & Rylander, 2008; Lambert et al., 2012) et de traitements multidisciplinaires comparativement aux femmes atteintes de VP primaire. D'autre part, les thérapies pharmacologiques bénéficieraient davantage aux femmes ayant une intensité de la douleur plus élevée avant le début des traitements et présentant des symptômes douloureux depuis moins de temps ou une plus grande satisfaction sexuelle pré-traitement (C. Brown et al., 2015; Heddini et al., 2012b).

De plus, un autre essai clinique randomisé réalisé chez les femmes atteintes de VP a permis de rapporter que de faibles niveaux d'évitement étaient associés à une plus grande efficacité

thérapeutique d'un analgésique topique, alors qu'un niveau plus faible de peur et de dramatisation face à la douleur, ainsi qu'une plus grande capacité à prendre part à une activité sexuelle (auto-efficacité) prédiraient de meilleurs résultats, autant pour l'application d'un analgésique topique que pour une thérapie cognitivo-comportementale (Desrochers et al., 2010). Ces résultats opposés à ceux de nos projets pourraient s'expliquer par le type de modalité de traitement utilisé. Étant une approche complètement différente, la tDCS pourrait moduler les structures cérébrales impliquées dans la réponse émotionnelle à la douleur et bénéficier aux patientes affectées par une certaine détresse psychologique.

Pour plusieurs femmes atteintes de VP, la réponse émotionnelle liée à la douleur pourrait être plus accablante que la sensation de douleur elle-même (Sadownik et al., 2012). En effet, les femmes atteintes de VP qui présentent moins de pensées négatives liées à la pénétration vaginale rapportent une plus grande satisfaction sexuelle, une meilleure fonction sexuelle, de même qu'une plus faible intensité de la douleur lors des relations sexuelles (Anderson et al., 2016). En outre, la douleur lors des relations sexuelles semble positivement corrélée avec de nombreux facteurs psychologiques tels que l'anxiété, l'hypervigilance et la dramatisation face à la douleur (Desrochers et al., 2009). De manière opposée, les femmes présentant une plus grande auto-efficacité (capacité à prendre part à une activité sexuelle) sont celles qui présentent une plus faible intensité de douleur pendant les relations sexuelles (Desrochers et al., 2009), suggérant que les femmes ayant peu de pensées génitales incompatibles à la pénétration vaginale pourraient avoir une plus grande auto-efficacité sexuelle et conséquemment moins de douleur lors des relations sexuelles. Les résultats des présents projets rapportent que les femmes ayant moins de pensées génitales incompatibles à la pénétration vaginale étaient associées à un plus grand pourcentage de réduction de la douleur suite au traitement de tDCS. Nos résultats complémentent ceux de Desrochers et collaborateurs (2009) montrant que les facteurs cognitifs influencent non seulement la perception de la douleur, mais également la réponse au traitement visant à réduire la douleur (Desrochers et al., 2009). Dans l'article no 2, nous avons démontré que la tDCS ne modulerait pas les mécanismes neurophysiologiques de la douleur, ni l'humeur dépressive, ni les pensées liées à la pénétration vaginale. Par conséquent, les femmes ayant des niveaux plus élevés de pensées incompatibles avec la

pénétration vaginale pourraient bénéficier davantage d'une thérapie ciblant directement les organes génitaux, telle que la physiothérapie des muscles du plancher pelvien.

Corroborant nos résultats, un essai clinique randomisé contrôlé combinant la tDCS à l'exercice physique a permis de démontrer que les patients atteints de fibromyalgie présentant un niveau plus élevé de douleur et une humeur plus déprimée bénéficieraient davantage de la tDCS (Mendonca et al., 2016). Toutefois, les lignes directrices européennes actuelles ne soutiennent pas la présence de prédicteurs de succès thérapeutiques dans les conditions douloureuses chroniques suite à un traitement de tDCS (Cruccu et al., 2016). D'autre part, la réponse au traitement serait également influencée par certains facteurs cliniques et psychosexuels chez les femmes atteintes de VP. Comme pour d'autres conditions douloureuses chroniques, la VP est généralement associée à des affectations psychologiques telles que la dépression, l'anxiété et la détresse (L. A. Brotto et al., 2003; Cohen & Lazarus, 1983; Dalton et al., 2002; Danielsson et al., 2000), mettant en relief l'impact des facteurs psychosexuels impliqués de cette condition douloureuse chronique. Or contrairement à l'implication de l'humeur dépressive dans d'autres conditions douloureuses chroniques, les femmes qui présentaient un plus haut niveau d'humeur dépressive avant le traitement ont mieux répondu à la tDCS. Ces observations soulèvent la possibilité que les femmes atteintes de VP répondraient de manière plus favorable à des modalités de traitement ciblant la composante émotionnelle de la douleur.

Similairement, la thérapie cognitivo-comportementale, bien connue pour traiter les troubles dépressifs, a permis d'augmenter les fonctions psychologique et sexuelle chez les femmes atteintes de PV et de réduire leur douleur lors des relations sexuelles (Bergeron, Binik, Khalife, Pagidas, Glazer, & Meana, 2001; Bergeron et al., 2016). Ces observations soulèvent la possibilité que les femmes atteintes de VP répondraient plus favorablement aux thérapies ciblant la nature émotionnelle de l'expérience de la douleur. Contrairement aux résultats présentés dans l'article no 2, plusieurs études ont démontré l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale dans l'amélioration des symptômes dépressifs et de l'anxiété (Castel et al., 2012; Vazquez-Rivera et al., 2009; Wells-Federman et al., 2010), et la douleur (Lera et al., 2009; Wells-Federman et al., 2010) chez des patients atteints de fibromyalgie. D'autre part, une étude de cas a rapporté l'effet synergique de la tDCS

combinée à une thérapie cognitivo-comportementale chez une femme aux prises avec des épisodes dépressifs depuis plus de vingt ans (D'Urso et al., 2013).

Selon les connaissances actuelles, la thérapie cognitivo-comportementale modifierait l'activité du cortex préfrontal chez les patients déprimés et celle-ci serait notamment corrélée avec leur progression clinique (Ritchey et al., 2011). En lien avec leurs observations, D'Urso et collaborateurs (2013) suggèrent que la thérapie cognitivo-comportementale agirait via les voies glutamatergiques des mécanismes de potentialisation à long terme et que les effets de la thérapie cognitivo-comportementale seraient médiés par les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (D'Urso et al., 2013). De plus, la D-Cyclosérine, qui rappelons-le est un agoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, potentialiserait la réussite d'une thérapie cognitivo-comportementale dans le traitement des troubles anxieux (Hofmann et al., 2012). Étant donné les effets synergiques et les mécanismes d'action similaires entre la tDCS et la thérapie cognitivo-comportementale, les femmes atteintes de VP pourraient probablement bénéficier de ce type de thérapie combinée.

7.2.1. Système limbique et tDCS

Tel que mentionné précédemment chez des patients atteints de fibromyalgie (Mendonca et al., 2016), notre étude montre que les femmes ayant un niveau plus élevé de symptômes dépressifs rapportent de meilleurs résultats suite à un traitement de tDCS. Nos résultats contribuent à l'état actuel des connaissances reliant l'efficacité de la tDCS à la modulation de la composante émotionnelle de la douleur (DosSantos et al., 2016). Dans les présents projets, la tDCS pourrait avoir induit une modulation neuronale des régions cérébrales impliquées dans les dimensions sensori-discriminatives et motivo-affectives de la douleur.

Le montage le plus couramment utilisé dans le traitement de la douleur chronique consiste à placer l'anode de la tDCS au niveau de M1 (Lefaucheur et al., 2017). Selon certains auteurs, l'effet analgésique produit par ce type de montage serait lié à au moins deux mécanismes: 1) la modulation du cortex cingulé antérieur et du cortex orbitofrontales, de par les connexions entre M1 et le système limbique et 2) l'activation des mécanismes inhibiteurs descendants issus du tronc cérébral, notamment la substance grise périaqueducale (Garcia-Larrea & Peyron, 2007; Garcia-Larrea et al., 1999). En effet, une étude réalisée avec la TEP a montré une augmentation du débit sanguin cérébral au niveau

de l'insula, du cortex cingulé antérieur, du thalamus et le tronc cérébral suite à l'implantation d'électrodes au niveau de M1 chez des patients atteints de douleur neuropathique chronique réfractaire aux thérapies pharmacologiques depuis plus de deux ans (Garcia-Larrea et al., 1999). L'analgésie produite par la tDCS anodique de M1 proviendrait de la modulation de ces régions corticales et sous-corticales identifiées par Garcia-Larrea et collaborateurs (1999).

D'ailleurs, plusieurs études ont montré une réduction de la prise d'opioïdes chez des patients opérés (Borckardt et al., 2013; Glaser et al., 2016) et une amélioration de l'humeur déprimée (Boggio, Rigonatti, et al., 2008; Fregni, Boggio, Nitsche, Marcolin, et al., 2006; Fregni, Boggio, Nitsche, Rigonatti, et al., 2006; Loo et al., 2012), lorsque l'anode et la cathode étaient respectivement placées au niveau du DLPFC et de la région supraorbitale. Tel qu'observé dans ces études, l'effet analgésique rapporté dans notre étude pourrait être lié à une modulation de l'activité cérébrale en lien avec la composante émotionnelle de la douleur (Garcia-Larrea & Peyron, 2013). Ainsi, l'anode et la cathode pourraient avoir induit une modulation neuronale de certaines structures cérébrales impliquées dans les dimensions sensori-discriminative et motivo-affective de la douleur. Par conséquent, la stimulation anodique de M1 pourrait avoir produit un effet distant sur des zones cérébrales adjacentes (ex. DLPFC) via des fibres de projection, alors que la stimulation cathodique de la région supraorbitale pourrait avoir induit des changements au niveau du cortex orbitofrontal et des structures limbiques (Blumenfeld, 2010; Dasilva et al., 2012; DosSantos et al., 2016; Garcia-Larrea et al., 1999; Peyron et al., 2007; Plow et al., 2012).

Quoi qu'il en soit, la stimulation de M1 ou du DLPFC pourrait permettre de réduire la perception de la douleur. De fait, suite à 10 séances de stimulation anodique de M1 ou du DLPFC des patients atteints de fibromyalgie ont noté une réduction de leur douleur, ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie (Valle et al., 2009). Toutefois, une revue générale suggère que l'analgésie induite par la stimulation de chacune de ces aires corticales se produirait via des mécanismes différents (Zaghi et al., 2009a). Plus précisément, dans leur publication, Zaghi et collaborateurs (2009) proposent que la stimulation anodique de M1 modulerait la composante sensori-discriminative de la douleur, tandis que la stimulation cathodique du DLPFC pourrait influencer la dimension cognitivo-

évaluative de la douleur, réduisant l'aspect désagréable d'une expérience nociceptive (Zaghi et al., 2009).

En lien avec les évidences rapportées précédemment, dans nos projets, la tDCS cathodique appliquée au niveau de la région supraorbitale gauche aurait pu moduler la composante émotionnelle associée à la douleur des femmes présentant des niveaux dépressifs plus élevés et conséquemment réduire la perception de la douleur. Ainsi, l'effet analgésique s'est probablement produit via la modulation de la composante émotionnelle de la douleur (Garcia-Larrea & Peyron, 2013).

Selon les dernières recommandations thérapeutiques émises par Lefaucheur et collaborateurs (2017), un traitement de 10 séances de tDCS anodique de 2mA appliquée au niveau du DLPFC (F3) gauche, avec la cathode appliquée au niveau de la région supraorbitale droite (pF2) pendant 20 à 30 minutes, serait probablement efficace pour traiter les troubles dépressifs majeurs chez des patients n'ayant aucune résistance aux antidépresseurs (Lefaucheur et al., 2017). De manière intéressante, ce même montage serait probablement inefficace chez les patients présentant une résistance aux antidépresseurs, alors qu'aucune recommandation en lien avec une application bilatérale des électrodes au niveau du DLPFC (F4/F3) droit et gauche ne peut être formulée vu le manque de résultats rapportés dans cette condition (Lefaucheur et al., 2017). Dans nos projets, la cathode au niveau supraorbitale a probablement eu un effet antidépresseur, étant donné qu'aucune de nos participantes ne présentait de résistance à un traitement antidépresseur.

Parmi le grand nombre d'observations et de résultats rapportés à ce jour pour le traitement de la douleur et de la dépression par la tDCS, il existe une grande hétérogénéité parmi les conditions douloureuses étudiées et les paramètres de stimulation utilisés. Conséquemment, les études sont difficilement comparables entre elles. Selon de récentes recommandations émises par des revues systématiques, les études futures portant sur l'efficacité de la tDCS devront être plus rigoureuses, réalisées à double insu, converger vers des paramètres de stimulation standardisés et recruter des échantillons de plus grande taille. (Lefaucheur et al., 2017; O'Connell et al., 2014; Thibaut et al., 2013; Vaseghi et al., 2014). De surcroît, les paramètres de stimulation pour chacune des différentes pathologies étudiées devront également être optimisés (Benninger & Kuntzer, 2012).

Bien que plusieurs études aient rapporté une potentielle efficacité thérapeutique de la tDCS dans le traitement de la douleur et de la dépression, alors que d'autres ont plutôt montré le contraire, à ce jour aucune indication clinique ne peut être formulée dans le traitement de la douleur chronique et de la dépression (Lefaucheur et al., 2017). Malgré tout, certains paramètres de stimulation sembleraient probablement efficaces dans le traitement de la fibromyalgie et des troubles dépressifs majeurs. Ces recommandations, de même que les résultats des présents projets nous permettent d'être optimistes et de croire que la tDCS puisse être une modalité de traitement efficace pour un sous-groupe de patients aux prises avec une douleur neurogène (la VP en l'occurrence) et présentent un niveau élevé de symptômes dépressifs.

7.3. Potentialisation des effets de la tDCS

Au cours des présents projets, il a été démontré que la tDCS seule ne semble pas avoir d'effet analgésique chez l'ensemble de la population à l'étude. Or, les évidences scientifiques actuelles tendent à suggérer que les approches multimodales/multidisciplinaires seraient plus bénéfiques pour les femmes atteintes de VP (M. Morin et al., 2015; Sadownik et al., 2012). Étant donné que les femmes atteintes de VP présenteraient des niveaux plus élevés d'anxiété (Gates & Galask, 2001; Gougeon et al., 2016; Grinberg et al., 2017), de symptômes dépressifs (Gates & Galask, 2001; Gougeon et al., 2016; Grinberg et al., 2017; Maille et al., 2015) et de détresse psychologique (Gates & Galask, 2001), une thérapie ciblant à la fois les CPM et les désordres psychologiques associés à la douleur pourrait leur être bénéfique. Dans les prochains paragraphes, les effets liés à la combinaison de la tDCS à l'exercice physique ou à des thérapies pharmacologiques seront abordés.

7.3.1. Combinaison de la tDCS à l'exercice physique

Récemment, Mendonca et collaborateurs (2016) ont démontré la supériorité analgésique d'un programme d'exercice combiné à un traitement de tDCS comparé à la tDCS ou au programme d'exercice administré seul chez des patients atteints de fibromyalgie (Mendonca et al., 2016). Cette combinaison thérapeutique n'a pas seulement permis de réduire l'intensité de la douleur rapportée par les participants, mais également d'améliorer leur humeur et de réduire leur niveau d'anxiété (Mendonca et al., 2016). Bien

que les mécanismes en lien avec l'hypoalgésie induite par l'activité physique ne soient que partiellement élucidés, plusieurs d'entre eux ont fait l'objet de recherches. Le mécanisme le plus étudié est l'activation du système opioïdérique. Les travaux scientifiques actuels montrent que l'exercice produirait des effets analgésiques distants de la région sollicitée pendant l'exercice. Ces effets systémiques suggèrent que l'exercice produirait des changements au niveau du SNC et des neurones périphériques via la libération de neurotransmetteurs, tels que la bêta-endorphine (Bement, 2009; Koltyn, 2000; Meeusen & De Meirleir, 1995). La plupart des études se sont intéressées aux niveaux plasmatiques de bêta-endorphine. Sachant que ces neuropeptides ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique, ceux-ci ne nous renseignent que sur leur implication au niveau du système nerveux périphérique. En surcroît de ces observations, des études animales ont rapporté une activation centrale additionnelle à la suite d'un exercice de longue durée (Bement, 2009). Au niveau du SNC, la bêta-endorphine est sécrétée par l'hypothalamus, lequel possède des projections au niveau de la substance grise périaqueducale capable d'activer les mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur (Millan, 2002). Les mécanismes opioïdériques centraux activés par l'exercice physique seraient donc similaires à ceux induits par la tDCS.

Or, plusieurs mécanismes non-opioïdériques, dont la modulation des différentes sphères du modèle bio-psycho-social de la douleur, des mécanismes spinaux issus de la théorie du portillon de Melzack et Wall (Melzack & Wall, 1965), de l'anxiété induite par un stress (c.-à-d. l'activité physique) et de la réponse cardiovasculaire semblent également impliqués dans le phénomène d'hypoalgésie induite par l'activité physique (Bement, 2009). Selon certains auteurs, l'exercice modifierait également l'activité de certaines régions corticales via des mécanismes de facilitation et d'apprentissage, conduisant à une potentialisation à long terme de l'effet (Erickson & Kramer, 2009; Lojovich, 2010), lesquels expliqueraient le sentiment de bien-être soutenu plusieurs heures après l'exercice et ressenti au-delà du pic de sécrétion plasmatique de bêta-endorphines. De plus, les bienfaits de l'exercice ne seraient pas les mêmes pour tous les types de douleur chronique (Nijs et al., 2012). Selon Nijs et collaborateurs (2012), les patients atteints de douleur musculo-squelettique ou arthritique tireraient de plus grands bénéfices de l'activité physique que ceux aux prises avec la fibromyalgie ou de la fatigue chronique (Nijs et al.,

2012). Puisque les mécanismes opioïdergiques centraux activés par l'exercice physique s'apparentent à ceux induits par la tDCS, les patients atteints de fibromyalgie pourraient bénéficier davantage d'une thérapie combinant la tDCS à l'exercice. Or, certains auteurs proposent plutôt que les effets additionnels de la tDCS à ceux de l'exercice physique seraient liés à l'activation de circuits neuronaux distincts et indépendants de M1 (Mendonca et al., 2016). De fait, grâce à l'évaluation de l'activité électrique musculaire (c.-à-d. les potentiels évoqués moteurs²), les auteurs n'ont rapporté aucun changement de la plasticité au niveau du cortex moteur entre les interventions à l'étude (tDCS combinée à l'exercice vs tDCS ou exercice seul) (Mendonca et al., 2016).

Étant donné les similitudes physiopathologiques entre la fibromyalgie et la VP, la combinaison de la tDCS à des exercices physiques pourrait être une avenue thérapeutique intéressante pour les femmes atteintes de VP. D'autant plus qu'une réduction cliniquement significative lors de l'évaluation post-traitement a été rapportée chez des patients atteints de fibromyalgie (Mendonca et al., 2016) et d'ostéoarthrite du genou (Chang et al., 2017). Contrairement à Mendonca et collaborateurs (2016) qui ont rapporté une différence statistiquement significative quant à la réduction de la douleur entre le groupe ayant reçu le traitement de tDCS combiné à l'exercice et le groupe assigné aux exercices seuls, Chang et collaborateurs (2017) n'ont rapporté aucune différence entre les groupes. Probablement dû à un manque de puissance statistique attribuable au fait qu'il s'agissait d'une étude pilote. Ainsi, il serait intéressant d'évaluer cette modalité de traitement combinant la tDCS à l'exercice physique chez des femmes atteintes de VP dans des essais futurs.

7.3.2. Combinaison de la tDCS et de thérapies pharmacologiques

Bien que peu de connaissances soient établies au sujet de l'efficacité des thérapies pharmacologiques dans la gestion de la douleur chez les femmes atteintes de VP (Pukall et al., 2007), il semblerait que la combinaison de la tDCS à la prise d'antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine potentialiserait l'effet

² Un potentiel évoqué représente la réponse électrique du cerveau à une stimulation externe visuelle, auditive ou motrice dans le cas qui nous intéresse (MEP). Suite à une stimulation magnétique de la zone d'intérêt du cortex moteur à l'aide d'une bobine magnétique (TMS), les potentiels évoqués moteurs (amplitude du mouvement produit) sont recueillis à l'aide d'électrodes autocollantes placées principalement au niveau de la main ou la jambe (Thickbroom et al., 1999).

antidépresseur chez des patients atteints de dépression majeure (Brunoni et al., 2013), l'effet analgésique et une amélioration de l'humeur chez des patients atteints de douleur chronique (Sedaghat et al., 2017) et la plasticité neuronale chez les sujets sains (Kuo et al., 2016; Nitsche et al., 2009). De fait, Kuo et collaborateurs (2016) ont montré que l'administration de Citalopram (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) augmentait l'amplitude des potentiels moteurs évoqués de manière significative et prolongeait la période de facilitation induite par la tDCS anodique appliquée au niveau de M1 de plusieurs heures chez des sujets sains (Kuo et al., 2016).

Bien que le courant produit par la tDCS n'affecterait pas directement les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques sous-jacents, l'effet de la tDCS pourrait être médié par la modulation pharmacologique de neurones situés dans des structures cérébrales plus profondes (Brunoni et al., 2014). De plus, la sérotonine pourrait stimuler les effets neuroplastiques induits par la tDCS anodique, ce qui aurait pour conséquence d'entraîner une synergie entre la tDCS et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Kuo et al., 2016; Nitsche et al., 2009). Or, ces effets synergiques dans le traitement de la douleur chronique demeurent encore limités. Certains auteurs se sont toutefois intéressés à cet effet synergique à long terme chez des patients atteints de dépression majeure (Dell'Osso et al., 2014; D. M. Martin et al., 2013; Valiengo et al., 2013). Trois essais cliniques randomisés avec des périodes de suivi plus longues ont évalué l'efficacité de la tDCS combinée à la prise continue d'antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine depuis plusieurs années (Dell'Osso et al., 2014; D. M. Martin et al., 2013; Valiengo et al., 2013). L'étude de Dell'Osso et collaborateurs (2014), réalisée sur une petite série de patients (onze) ayant reçu dix séances de tDCS et complété un suivi trois mois après la fin du traitement, a permis d'observer une réponse soutenue au suivi chez 45% des patients (Dell'Osso et al., 2014). Pour leur part, les deux autres études ont rapporté une diminution de la réponse au traitement lorsque la fréquence des séances d'entretien passait d'une fois par semaine à une fois aux deux semaines (D. M. Martin et al., 2013; Valiengo et al., 2013) ou lorsque les patients avaient rapporté une piètre réponse à la tDCS en début de traitement (Valiengo et al., 2013). Ainsi, le temps lié à la prise d'ISRS et l'efficacité observée en début de traitement avec la tDCS semblent jouer un rôle dans la réponse au traitement combiné (c.-à-d. tDCS combinée à la prise d'inhibiteurs sélectifs de la recapture

de la sérotonine). Étant donné que les femmes atteintes de VP ayant un niveau plus élevé de symptômes dépressifs semblent mieux répondre à la tDCS, il serait important de considérer les facteurs liés à l'efficacité à long terme de cette thérapie combinée lors de l'élaboration d'essais futurs réalisés chez des femmes atteintes de VP.

7.5. Forces et limites de l'étude

7.5.1. Forces

La principale force de nos projets repose sur sa méthodologie rigoureuse. Il s'agit du premier essai clinique randomisé visant à évaluer l'efficacité de la tDCS pour réduire la douleur lors des relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP. De plus, le type de stimulation administré a été fait à triple insu, ce qui signifie que personne parmi les participantes, l'intervenant, l'évaluateur et le statisticien ne connaissait le groupe de traitement auquel les participantes avaient été assignées. Par conséquent, dans nos projets, l'intervenante ayant administré le traitement de tDCS n'a participé à aucune collecte de données lors des évaluations après le traitement. Les présents projets ont également permis la collaboration d'une équipe multidisciplinaire composée de gynécologues, de physiothérapeutes et de chercheurs en neurosciences, ce qui est très important dans l'étude d'une condition douloureuse multifactorielle comme la VP (A. T. Goldstein & Burrows, 2008). Cette cohésion de différents professionnels de la santé permet ainsi de mettre les connaissances et le savoir-faire de chacun au service de la patiente, tout en se complétant et en offrant une solution personnalisée à un besoin spécifique.

Tel que recommandé dans les écrits scientifiques actuels, nous avons minimisé plusieurs biais potentiels en incluant un traitement de tDCS simulé crédible, une assignation aléatoire du traitement à l'étude (O'Connell et al., 2014; Vaseghi et al., 2014). En outre, afin d'éviter un biais de détection (biais de mesure ou d'information), seuls des outils de mesures validés dont plusieurs ont fait l'objet de recommandation de la part du groupe IMPACT ont été utilisés (Dworkin et al., 2005; Turk et al., 2006). De plus, certaines suggestions formulées, notamment la présence d'une rampe de lancement (*fade-in*) et de sortie (*fade-out*) du courant plus longue (30 secondes) et l'évaluation de l'insu après le traitement ont été respectées pour éviter que l'insu du traitement soit compromis à une intensité de 2

mA (O'Connell et al., 2012). Malgré tous ces efforts visant à minimiser les biais, notre essai présente toutefois certaines limites.

7.5.2. Limites

Bien qu'il soit connu que la perception de la douleur varie en fonction du cycle menstruel (Riley et al., 1999), ce dernier n'a pas été contrôlé pendant les projets. Cependant, cette variabilité de l'évaluation et de la perception douloureuse liées au cycle ovulatoire devrait s'être équilibrée entre les groupes, étant donné que les participantes ont été assignées aléatoirement au traitement à l'étude.

Une autre limite pourrait être attribuable à un biais de mémoire, en particulier lorsque la participante a dû se souvenir d'expériences douloureuses relativement éloignées (ex.: intensité de la douleur à l'évaluation pré-traitement). D'autant plus que dans les cas de douleur chronique, le niveau de douleur et l'humeur au moment de l'évaluation influencent la précision de l'estimation d'une douleur antérieure (Feine et al., 1998). Par exemple, les patients affligés par une douleur intense au moment du rappel auront tendance à sous-estimer leur niveau de douleur passé et vice versa (Feine et al., 1998). Afin d'éviter ce biais de mémoire potentiel lors de l'évaluation post-traitement, les participantes devaient compléter un journal de bord pendant quatre semaines (pendant la période de traitement et deux semaines après) dans lequel elles devaient indiquer si elles éprouvaient de la douleur vulvaire liée ou non aux activités sexuelles. Ces journaux de bord ont permis de valider l'intensité de la douleur et la fréquence des relations sexuelles rapportées par les participantes lors de l'évaluation post-traitement.

Enfin, une dernière limite pourrait être attribuable aux paramètres de stimulation utilisés pour la tDCS. D'une part, compte tenu de la proximité relative de M1 et du DLPFC, de la dimension des électrodes (35 cm²) et que leur position n'a pas été confirmée par une technique de neuronavigation, il est possible que plusieurs structures corticales aient été modulées de manière plus ou moins diffuse par la tDCS (Zaghi et al., 2009b). D'autre part, bien que les paramètres de stimulation les plus couramment utilisés dans le traitement de la douleur chronique aient été utilisés pendant les projets (Lefaucheur, 2016), il est possible qu'une stimulation personnalisée de M1 en fonction de l'excitabilité corticale ou de la distance crâne-cortex du participant (Laakso et al., 2016), ou une stimulation du

DLPFC (Choi et al., 2014; Valle et al., 2009), et que des périodes de stimulation plus courtes, mais répétées pendant plusieurs jours (Fregni et al., 2007; Lefaucheur, 2008) puissent être plus bénéfiques. Au moment de l'élaboration du protocole de recherche, deux groupes de traitement parallèles (tDCS anodique de M1 et simulée) ont été désignés pour des raisons de faisabilité, alors que dix séances de tDCS échelonnées sur une période de deux semaines ont été privilégiées à un plus grand nombre de séances afin de limiter un biais d'attrition.

7.6. Retombées de l'étude

Les résultats obtenus au cours des présents projets ont eu des retombées scientifiques et cliniques importantes.

7.6.1. Retombées scientifiques

Les résultats obtenus sont nécessaires à l'avancement des connaissances dans le domaine des neurosciences, notamment en lien avec l'utilisation de la tDCS dans le traitement de la douleur chronique et plus particulièrement de la VP. Bien que les résultats obtenus soient négatifs, la publication de ceux-ci demeure primordiale à l'avancement des connaissances scientifiques (Nygaard, 2017). Or, des analyses exploratoires ont permis de suggérer que certaines femmes répondraient plus favorablement que d'autres à la tDCS. Alors que nous croyions que les femmes ayant des déficits au niveau de leurs CPM bénéficieraient davantage de la tDCS pour réduire la douleur lors des relations sexuelles, ce sont celles qui présentaient une humeur plus déprimée qui en ont tiré de plus grands bénéfices. En se rappelant le cas étudié par Cecilio et collaborateurs (2008) qui présentait une humeur déprimée (Cecilio et al., 2008), il est fort probable que la tDCS puisse être efficace pour un sous-groupe de femmes atteintes de douleur vulvaire. Il semble donc important de favoriser l'administration d'un traitement de tDCS aux patientes susceptibles de mieux y répondre, plutôt que d'utiliser cette modalité de traitement comme un remède à tous les maux. Ces analyses de prédicteurs demeurent toutefois exploratoires et les variables identifiées ici ne doivent pas être utilisées comme règle de prédiction clinique. Des études de validation subséquentes sont nécessaires afin de réduire le risque que les facteurs prédictifs rapportés dans les présents travaux aient été sélectionnés sur la simple base du hasard (C. E. Cook, 2008).

7.6.2. Retombées cliniques

D'un point de vue clinique, ces projets ont permis de démontrer que l'utilisation de la tDCS pour traiter la douleur lors des relations sexuelles n'est pas efficace auprès de l'ensemble des patientes atteintes de VP. Ces traitements pourraient être bénéfiques auprès d'un sous-groupe spécifique de femmes, telles que celles ayant un niveau plus élevé d'humeur dépressive et moins de pensées génitales incompatibles à la pénétration vaginale. Conséquemment, les femmes plus susceptibles de répondre au traitement de tDCS pourraient facilement être identifiées lors de leur rendez-vous médical, en complétant l'inventaire de dépression de Beck (Beck et al., 1996) et la sous-échelle des pensées génitales incompatibles à la pénétration vaginale issue du questionnaire des pensées reliées à la pénétration vaginale (Klaassen & Ter Kuile, 2009). L'utilisation de questionnaires et d'entrevues psychologiques est une pratique clinique déjà utilisée pour certaines interventions en douleur, dont l'implantation de stimulateurs médullaires [voir (Campbell et al., 2013) pour une revue]. De façon intéressante, des niveaux élevés de dépression pré-chirurgie prédiraient principalement une mauvaise réponse à la stimulation médullaire, alors que l'inverse a plutôt été observé dans notre étude suite au traitement de tDCS. Il est toutefois possible que les facteurs prédictifs varient en fonction de la modalité de traitement choisie. Étant une approche complètement différente, la tDCS pourrait moduler les structures cérébrales impliquées dans la réponse émotionnelle à la douleur et bénéficier aux patientes affectées par une certaine détresse psychologique.

Chapitre VIII – Conclusion

L'utilisation de la stimulation électrique dans le traitement de la douleur a fasciné un bon nombre de chercheurs depuis plusieurs siècles (Gildenberg, 2006). Or, ce n'est que depuis les années 1960 que les scientifiques ont tenté de stimuler le cerveau afin de pallier à certains déficits moteurs ou cognitifs grâce à différentes modalités de traitement ciblant le SNC, telles que la stimulation cérébrale profonde (DBS), la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) ou encore la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS). Cette dernière semble être la plus intéressante de toutes, car il s'agit de la méthode de stimulation la plus simple d'utilisation et la moins coûteuse. Dès lors, la tDCS a été étudiée dans le traitement d'une kyrielle de conditions pathologiques caractérisées par des atteintes centrales (ex. : conditions douloureuses variées, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, déficit moteur post-AVC, sclérose en plaque, épilepsie, maladie d'Alzheimer, démence, dépression, schizophrénie, dépendance, autisme, troubles de l'attention, etc.) (Gildenberg, 2006; Lefaucheur, 2016).

Au cours des présents projets, nous voulions comparer l'efficacité de la tDCS réelle à la tDCS simulée pour réduire la douleur pendant les relations sexuelles chez les femmes atteintes de VP. Nos résultats nous ont permis de montrer que la tDCS réelle n'était pas plus efficace que la tDCS simulée (placebo) pour réduire la douleur lors des relations sexuelles. D'autre part, la tDCS réelle n'améliorait pas non plus l'aspect qualitatif de la douleur, la sensibilité (seuils de douleur et de tolérance) vulvaire et thermique ou de l'activation des CPM, la fonction, la satisfaction et la détresse sexuelles, et la détresse psychologique (éviter, dramatisation face à la douleur, humeur dépressive, état anxieux, pensées liées à la pénétration vaginale) chez les femmes atteintes de VP. De plus, la satisfaction face au traitement reçu et l'impression globale de changement étaient comparables entre les groupes de traitement à l'étude.

Bien que nos résultats ne supportent pas l'utilisation de la tDCS dans le traitement de toutes les femmes atteintes de VP, il est toutefois possible que les femmes présentant un niveau plus élevé d'humeur dépressive et moins de pensées génitales incompatibles à la pénétration vaginale puissent bénéficier davantage de la tDCS. Des essais cliniques futurs sont néanmoins nécessaires afin de valider les résultats observés.

Références

- Abbott, J. A., Jarvis, S. K., Lyons, S. D., Thomson, A., & Vancaille, T. G. (2006). Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 108(4), 915-923. doi:10.1097/01.AOG.0000237100.29870.cc
- ACOG educational bulletin: Vulvar nonneoplastic epithelial disorders. (1998). *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 60(2), 181-188. doi:10.1016/S0020-7292(97)90227-7
- Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*, 19(1), 484-494.
- Anderson, A. B., Rosen, N. O., Price, L., & Bergeron, S. (2016). Associations Between Penetration Cognitions, Genital Pain, and Sexual Well-being in Women with Provoked Vestibulodynia. *J Sex Med*, 13(3), 444-452. doi:10.1016/j.jsxm.2015.12.024
- Andrews, J. C. (2011). Vulvodynia interventions--systematic review and evidence grading. *Obstetrical & gynecological survey*, 66(5), 299-315. doi:10.1097/OGX.0b013e3182277fb7; 10.1097/OGX.0b013e3182277fb7
- Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., Bartfai, O., & Paulus, W. (2004). Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(2), 702-707.
- Antal, A., Kriener, N., Lang, N., Boros, K., & Paulus, W. (2011). Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 31(7), 820-828. doi:10.1177/0333102411399349; 10.1177/0333102411399349
- Antal, A., Terney, D., Kuhn, S., & Paulus, W. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of pain and symptom management*, 39(5), 890-903. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.09.023; 10.1016/j.jpainsymman.2009.09.023
- Arnold, L. D., Bachmann, G. A., Rosen, R., Kelly, S., & Rhoads, G. G. (2006). Vulvodynia: characteristics and associations with comorbidities and quality of life. *Obstet Gynecol*, 107(3), 617-624. doi:10.1097/01.AOG.0000199951.26822.27
- Arul-Anandam, A. P., Loo, C., & Sachdev, P. (2009). Transcranial direct current stimulation - what is the evidence for its efficacy and safety? *F1000 medicine reports*, 1, 10.3410/M3411-3458. doi:10.3410/M1-58; 10.3410/M1-58
- Attal, N., Cruccu, G., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Nurmikko, T., . . . Wiffen, P. (2006). EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*, 13(11), 1153-1169. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x

- Auvichayapat, P., Janyacharoen, T., Rotenberg, A., Tiamkao, S., Krisanaprakornkit, T., Sinawat, S., . . . Auvichayapat, N. (2012). Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai*, 95(8), 1003-1012.
- Bachmann, G. A., Rosen, R., Pinn, V. W., Utian, W. H., Ayers, C., Basson, R., . . . Witkin, S. S. (2006). Vulvodynia: a state-of-the-art consensus on definitions, diagnosis and management. *The Journal of reproductive medicine*, 51(6), 447-456.
- Bae, S. H., Kim, G. D., & Kim, K. Y. (2014). Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain. *Tohoku J Exp Med*, 234(3), 189-195.
- Basmajian, J. V., & Luca, C. J. d. (1985). *Muscles alive : their functions revealed by electromyography*. Baltimore, Md: Williams and Wilkins.
- Beaulieu, P., Lussier, D., Porreca, F., & Dickenson, A. (2010). Pharmacology of Pain (pp. 451-473). Seattle : IASP Press.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *BDI-II, Beck depression inventory: manual*. San Antonio, Tex; Boston: Psychological Corp.
- Bement, M. H. (2009). Exercise-Induced Hypoalgesia: An Evidence-Based Review. In K. A. Sluka (Ed.), *Mechanisms and Management of Pain for the Physical Therapist* (pp. 143-166): IASP Press.
- Ben-David, B., & Friedman, M. (1999). Gabapentin therapy for vulvodynia. *Anesth Analg*, 89(6), 1459-1460.
- Bendersky, D., & Yampolsky, C. (2014). Is spinal cord stimulation safe? A review of its complications. *World Neurosurg*, 82(6), 1359-1368. doi:10.1016/j.wneu.2013.06.012
- Benedetti, F. (2002). How the doctor's words affect the patient's brain. *Eval Health Prof*, 25(4), 369-386. doi:10.1177/0163278702238051
- Benedetti, F., Lanotte, M., Lopiano, L., & Colloca, L. (2007). When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*, 147(2), 260-271. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.02.020
- Bennett, M. R. (2000). The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol*, 60(2), 109-137.
- Benninger, D., & Kuntzer, T. (2012). Treatment of chronic pain: transcranial stimulation of the motor cortex? *Revue medicale suisse*, 8(339), 935-936.
- Bergeron, S., Binik, Y. M., Khalife, S., & Pagidas, K. (1997). Vulvar vestibulitis syndrome: a critical review. *Clin J Pain*, 13(1), 27-42.
- Bergeron, S., Binik, Y. M., Khalife, S., Pagidas, K., & Glazer, H. I. (2001). Vulvar vestibulitis syndrome: reliability of diagnosis and evaluation of current diagnostic criteria. *Obstet Gynecol*, 98(1), 45-51.
- Bergeron, S., Binik, Y. M., Khalife, S., Pagidas, K., Glazer, H. I., & Meana, M. (2001). A randomized comparison of group cognitive--behavioral therapy, surface

- electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. *Pain*, 91. doi:10.1016/s0304-3959(00)00449-8
- Bergeron, S., Binik, Y. M., Khalife, S., Pagidas, K., Glazer, H. I., Meana, M., & Amsel, R. (2001). A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. *Pain*, 91(3), 297-306.
- Bergeron, S., Bouchard, C., Fortier, M., Binik, Y. M., & Khalife, S. (1997). The surgical treatment of vulvar vestibulitis syndrome: a follow-up study. *J Sex Marital Ther*, 23(4), 317-325. doi:10.1080/00926239708403935
- Bergeron, S., Brown, C., Lord, M. J., Oala, M., Binik, Y. M., & Khalife, S. (2002). Physical therapy for vulvar vestibulitis syndrome: a retrospective study. *J Sex Marital Ther*, 28(3), 183-192.
- Bergeron, S., Khalife, S., Dupuis, M. J., & McDuff, P. (2016). A randomized clinical trial comparing group cognitive-behavioral therapy and a topical steroid for women with dyspareunia. *J Consult Clin Psychol*, 84(3), 259-268. doi:10.1037/ccp0000072
- Bergeron, S., Khalife, S., Glazer, H. I., & Binik, Y. M. (2008). Surgical and behavioral treatments for vestibulodynia: two-and-one-half year follow-up and predictors of outcome. *Obstet Gynecol*, 111(1), 159-166. doi:10.1097/01.AOG.0000295864.76032.a7; 10.1097/01.AOG.0000295864.76032.a7
- Bergeron, S., & Lord, M. J. (2003). The integration of pelvi-perineal re-education and cognitive-behavioural therapy in the multidisciplinary treatment of the sexual pain disorders. *Sexual and Relationship Therapy*, 18(2), 135-141. doi:10.1080/1468199031000099406
- Bertolasi, L., Frasson, E., Cappelletti, J. Y., Vicentini, S., Bordignon, M., & Graziottin, A. (2009). Botulinum neurotoxin type A injections for vaginismus secondary to vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol*, 114(5), 1008-1016. doi:10.1097/AOG.0b013e3181bb0dbb; 10.1097/AOG.0b013e3181bb0dbb
- Besson, J. M., Guilbaud, G., Abdelmoumene, M., & Chaouch, A. (1982). [Physiology of nociception]. *J Physiol (Paris)*, 78(1), 7-107.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. (1964). The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting After-Effects. *J Physiol*, 172, 369-382.
- Blumenfeld, H. (2010). Limbic System: Homeostasis, Olfaction, Memory, and Emotion *Neuroanatomy Through Clinical Cases* (pp. 819-878): Sinauer Associates Incorporated.
- Boardman, L. A., Cooper, A. S., Blais, L. R., & Raker, C. A. (2008). Topical gabapentin in the treatment of localized and generalized vulvodynia. *Obstet Gynecol*, 112(3), 579-585. doi:10.1097/AOG.0b013e3181827c77; 10.1097/AOG.0b013e3181827c77
- Boccard, S. G., Pereira, E. A., & Aziz, T. Z. (2015). Deep brain stimulation for chronic pain. *J Clin Neurosci*, 22(10), 1537-1543. doi:10.1016/j.jocn.2015.04.005

- Boggio, P. S., Amancio, E. J., Correa, C. F., Cecilio, S., Valasek, C., Bajwa, Z., . . . Fregni, F. (2009). Transcranial DC stimulation coupled with TENS for the treatment of chronic pain: a preliminary study. *Clin J Pain*, 25(8), 691-695. doi:10.1097/AJP.0b013e3181af1414
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 11(2), 249-254. doi:10.1017/S1461145707007833
- Boggio, P. S., Zaghi, S., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol*, 15(10), 1124-1130. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02270.x
- Bohm-Starke, N., Hilliges, M., Brodda-Jansen, G., Rylander, E., & Torebjork, E. (2001). Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis syndrome. *Pain*, 94(2), 177-183.
- Bohm-Starke, N., Johannesson, U., Hilliges, M., Rylander, E., & Torebjork, E. (2004). Decreased mechanical pain threshold in the vestibular mucosa of women using oral contraceptives: a contributing factor in vulvar vestibulitis? *J Reprod Med*, 49(11), 888-892.
- Bohm-Starke, N., & Rylander, E. (2008). Surgery for localized, provoked vestibulodynia: a long-term follow-up study. *The Journal of reproductive medicine*, 53(2), 83-89.
- Borckardt, J. J., Reeves, S. T., Robinson, S. M., May, J. T., Epperson, T. I., Gunselman, R. J., . . . George, M. S. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces postsurgical opioid consumption in total knee arthroplasty (TKA). *Clin J Pain*, 29(11), 925-928. doi:10.1097/AJP.0b013e31827e32be
- Borckardt, J. J., Romagnuolo, J., Reeves, S. T., Madan, A., Frohman, H., & Beam, W. (2011). Feasibility, safety, and effectiveness of transcranial direct current stimulation for decreasing post-ERCP pain: a randomized, sham-controlled, pilot study. *Gastrointest Endosc*, 73. doi:10.1016/j.gie.2011.01.050
- Bornstein, J., Goldstein, A. T., Stockdale, C. K., Bergeron, S., Pukall, C., Zolnoun, D., & Coady, D. (2016). 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *J Sex Med*, 13(4), 607-612. doi:10.1016/j.jsxm.2016.02.167
- Bornstein, J., Livnat, G., Stolar, Z., & Abramovici, H. (2000). Pure versus complicated vulvar vestibulitis: a randomized trial of fluconazole treatment. *Gynecologic and obstetric investigation*, 50(3), 194-197. doi:10309
- Bornstein, J., Tuma, R., Farajun, Y., Azran, A., & Zarfati, D. (2010). Topical nifedipine for the treatment of localized provoked vulvodynia: a placebo-controlled study. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 11(12), 1403-1409. doi:10.1016/j.jpain.2010.03.016; 10.1016/j.jpain.2010.03.016

- Brotto, L. A., Basson, R., & Gehring, D. (2003). Psychological profiles among women with vulvar vestibulitis syndrome: a chart review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 24(3), 195-203.
- Brotto, L. A., Yong, P., Smith, K. B., & Sadownik, L. A. (2015). Impact of a Multidisciplinary Vulvodynia Program on Sexual Functioning and Dyspareunia. *The Journal of Sexual Medicine*, 12(1), 238-247. doi:10.1111/jsm.12718
- Brown, C., Bachmann, G., Foster, D., Rawlinson, L., Wan, J., & Ling, F. (2015). Milnacipran in provoked vestibulodynia: efficacy and predictors of treatment success. *J Low Genit Tract Dis*, 19(2), 140-144. doi:10.1097/lgt.0000000000000057
- Brown, C. S., Glazer, H. I., Vogt, V., Menkes, D., & Bachmann, G. (2006). Subjective and objective outcomes of botulinum toxin type A treatment in vestibulodynia: pilot data. *The Journal of reproductive medicine*, 51(8), 635-641.
- Brunoni, A. R., Junior, R. F., Kemp, A. H., Lotufo, P. A., Bensenor, I. M., & Fregni, F. (2014). Differential improvement in depressive symptoms for tDCS alone and combined with pharmacotherapy: an exploratory analysis from the Sertraline vs. Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 17(1), 53-61. doi:10.1017/s1461145713001065
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., . . . Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain stimulation*, 5(3), 175-195. doi:10.1016/j.brs.2011.03.002; 10.1016/j.brs.2011.03.002
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanao, T. A., de Oliveira, J. F., Goulart, A., . . . Fregni, F. (2013). The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 383-391. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.32
- Campbell, C. M., Jamison, R. N., & Edwards, R. R. (2013). Psychological Screening/Phenotyping as Predictors for Spinal Cord Stimulation. *Current pain and headache reports*, 17(1), 307-307. doi:10.1007/s11916-012-0307-6
- Casey, K. L. (2000). The imaging of pain : Background and rational. In K. L. Casey & M. C. Bushnell (Eds.), *Pain Imaging* (pp. 1-29). Seattle: IASP Press.
- Castel, A., Cascon, R., Padrol, A., Sala, J., & Rull, M. (2012). Multicomponent cognitive-behavioral group therapy with hypnosis for the treatment of fibromyalgia: long-term outcome. *J Pain*, 13(3), 255-265. doi:10.1016/j.jpain.2011.11.005
- Cecilio, S. B., Zaghi, S., Cecilio, L. B., Correa, C. F., & Fregni, F. (2008). Exploring a novel therapeutic approach with noninvasive cortical stimulation for vulvodynia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(6), e6-7. doi:10.1016/j.ajog.2008.08.034; 10.1016/j.ajog.2008.08.034
- Chaim, W., Meriwether, C., Gonik, B., Qureshi, F., & Sobel, J. D. (1996). Vulvar vestibulitis subjects undergoing surgical intervention: a descriptive analysis and histopathological correlates. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 68(1-2), 165-168.

- Chalaye, P., Goffaux, P., Bourgault, P., Lafrenaye, S., Devroede, G., Watier, A., & Marchand, S. (2012). Comparing pain modulation and autonomic responses in fibromyalgia and irritable bowel syndrome patients. *Clin J Pain*, 28(6), 519-526. doi:10.1097/AJP.0b013e31823ae69e; 10.1097/AJP.0b013e31823ae69e
- Chang, W. J., Bennell, K. L., Hodges, P. W., Hinman, R. S., Young, C. L., Buscemi, V., . . . Schabrun, S. M. (2017). Addition of transcranial direct current stimulation to quadriceps strengthening exercise in knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. *PloS one*, 12(6), e0180328. doi:10.1371/journal.pone.0180328
- Charron, J., Rainville, P., & Marchand, S. (2006). Direct comparison of placebo effects on clinical and experimental pain. *Clin J Pain*, 22(2), 204-211.
- Choi, Y. H., Jung, S. J., Lee, C. H., & Lee, S. U. (2014). Additional effects of transcranial direct-current stimulation and trigger-point injection for treatment of myofascial pain syndrome: a pilot study with randomized, single-blinded trial. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 20(9), 698-704. doi:10.1089/acm.2013.0243; 10.1089/acm.2013.0243
- Coghill, R. C., Talbot, J. D., Evans, A. C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1994). Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci*, 14(7), 4095-4108.
- Cohen, F., & Lazarus, R. S. (1983). Coping and adaptation in health and illness. In D. Mechanic (Ed.), *Handbook of health, healthcare, and the health professions* (pp. 124-142). New York: Free Press.
- Cook, C. E. (2008). Potential Pitfalls of Clinical Prediction Rules. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 16(2), 69-71.
- Cook, D. B., Lange, G., Ciccone, D. S., Liu, W. C., Steffener, J., & Natelson, B. H. (2004). Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 31(2), 364-378.
- Cormier, S., Lavigne, G. L., Choiniere, M., & Rainville, P. (2016). Expectations predict chronic pain treatment outcomes. *Pain*, 157(2), 329-338. doi:10.1097/j.pain.0000000000000379
- Corsini-Munt, S., Bergeron, S., Rosen, N. O., Steben, M., Mayrand, M. H., & Delisle, I. (2014). A comparison of cognitive-behavioral couple therapy and lidocaine in the treatment of provoked vestibulodynia: study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*, 15. doi:10.1186/1745-6215-15-506
- Coull, J. A., Boudreau, D., Bachand, K., Prescott, S. A., Nault, F., Sik, A., . . . De Koninck, Y. (2003). Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature*, 424(6951), 938-942. doi:10.1038/nature01868
- Cox, J. T. (1995). Deconstructing vulval pain. *Lancet*, 345(8941), 53.
- CPHA. (2016). *Cps 2016 compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (C. pharma Ed.): Association des pharmaciens du Canada.

- Craig, A. D. (2003). Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci*, 26, 1-30. doi:10.1146/annurev.neuro.26.041002.131022
- Craig, A. D., Bushnell, M. C., Zhang, E. T., & Blomqvist, A. (1994). A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature*, 372(6508), 770-773. doi:10.1038/372770a0
- Cruccu, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J. P., Paulus, W., . . . Attal, N. (2016). EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol*, 23(10), 1489-1499. doi:10.1111/ene.13103
- D'Urso, G., Mantovani, A., Micillo, M., Priori, A., & Muscettola, G. (2013). Transcranial direct current stimulation and cognitive-behavioral therapy: evidence of a synergistic effect in treatment-resistant depression. *Brain Stimul*, 6(3), 465-467. doi:10.1016/j.brs.2012.09.003
- Dalton, V. K., Haefner, H. K., Reed, B. D., Senapati, S., & Cook, A. (2002). Victimization in patients with vulvar dysesthesia/vestibulodynia. Is there an increased prevalence? *J Reprod Med*, 47(10), 829-834.
- Danielsson, I., Sjoberg, I., & Wikman, M. (2000). Vulvar vestibulitis: medical, psychosexual and psychosocial aspects, a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79(10), 872-878.
- Danielsson, I., Torstensson, T., Brodda-Jansen, G., & Bohm-Starke, N. (2006). EMG biofeedback versus topical lidocaine gel: a randomized study for the treatment of women with vulvar vestibulitis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 85(11), 1360-1367. doi:10.1080/00016340600883401
- Das, A., & Chaudhuri, S. K. (1995). Effects of sex steroids on the concentrations of some brain neurotransmitters in male and female rats: some new observations. *Indian J Physiol Pharmacol*, 39(3), 223-230.
- Dasilva, A. F., Mendonca, M. E., Zaghi, S., Lopes, M., Dossantos, M. F., Spierings, E. L., . . . Fregni, F. (2012). tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*, 52(8), 1283-1295. doi:10.1111/j.1526-4610.2012.02141.x; 10.1111/j.1526-4610.2012.02141.x
- DaSilva, A. F., Volz, M. S., Bikson, M., & Fregni, F. (2011). Electrode Positioning and Montage in Transcranial Direct Current Stimulation. *J Vis Exp*(51). doi:10.3791/2744
- De Andres, J., Sanchis-Lopez, N., Asensio-Samper, J. M., Fabregat-Cid, G., Villanueva-Perez, V. L., Monsalve Dolz, V., & Minguez, A. (2016). Vulvodynia-An Evidence-Based Literature Review and Proposed Treatment Algorithm. *Pain Pract*, 16(2), 204-236. doi:10.1111/papr.12274
- De Ridder, D., Perera, S., & Vanneste, S. (2017). State of the Art: Novel Applications for Cortical Stimulation. *Neuromodulation*, 20(3), 206-214. doi:10.1111/ner.12593
- de Souza, J. B., Potvin, S., Goffaux, P., Charest, J., & Marchand, S. (2009). The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid

- depressive symptoms. *Clin J Pain*, 25(2), 123-127. doi:10.1097/AJP.0b013e318183cfa4; 10.1097/AJP.0b013e318183cfa4
- Dell'Osso, B., Dobrea, C., Arici, C., Benatti, B., Ferrucci, R., Vergari, M., . . . Altamura, A. C. (2014). Augmentative transcranial direct current stimulation (tDCS) in poor responder depressed patients: a follow-up study. *CNS Spectr*, 19(4), 347-354. doi:10.1017/s1092852913000497
- Desrochers, G., Bergeron, S., Khalife, S., Dupuis, M. J., & Jodoin, M. (2009). Fear avoidance and self-efficacy in relation to pain and sexual impairment in women with provoked vestibulodynia. *Clin J Pain*, 25(6), 520-527. doi:10.1097/AJP.0b013e31819976e3
- Desrochers, G., Bergeron, S., Khalife, S., Dupuis, M. J., & Jodoin, M. (2010). Provoked vestibulodynia: psychological predictors of topical and cognitive-behavioral treatment outcome. *Behav Res Ther*, 48(2), 106-115. doi:10.1016/j.brat.2009.09.014; 10.1016/j.brat.2009.09.014
- Desrochers, G., Bergeron, S., Landry, T., & Jodoin, M. (2008). Do psychosexual factors play a role in the etiology of provoked vestibulodynia? A critical review. *J Sex Marital Ther*, 34(3), 198-226. doi:10.1080/00926230701866083; 10.1080/00926230701866083
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118 (Pt 1), 279-306.
- Dickenson, A. H., Matthews, E. A., & Suzuki, R. (2002). Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants. *Eur J Pain*, 6 Suppl A, 51-60. doi:10.1053/eujp.2001.0323
- Dionisi, B., Anglana, F., Inghirami, P., Lippa, P., & Senatori, R. (2008). Use of transcutaneous electrical stimulation and biofeedback for the treatment of vulvodynia (vulvar vestibular syndrome): result of 3 years of experience. *Minerva ginecologica*, 60(6), 485-491.
- DosSantos, M. F., Ferreira, N., Toback, R. L., Carvalho, A. C., & DaSilva, A. F. (2016). Potential Mechanisms Supporting the Value of Motor Cortex Stimulation to Treat Chronic Pain Syndromes. *Front Neurosci*, 10, 18. doi:10.3389/fnins.2016.00018
- Dressler, D., & Adib Saberi, F. (2005). Botulinum toxin: mechanisms of action. *European neurology*, 53(1), 3-9. doi:10.1159/000083259
- Dubois, P. E., Osseman, M., de Fays, K., De Bue, P., Gourdin, M., Jamart, J., & Vandermeeren, Y. (2013). Postoperative analgesic effect of transcranial direct current stimulation in lumbar spine surgery: a randomized control trial. *Clin J Pain*, 29(8), 696-701. doi:10.1097/AJP.0b013e31826fb302
- Dundas, J. E., Thickbroom, G. W., & Mastaglia, F. L. (2007). Perception of comfort during transcranial DC stimulation: Effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. *Clinical Neurophysiology*, 118(5), 1166-1170. doi:10.1016/j.clinph.2007.01.010

- Duval, P., Lenoir, V., Moussaoui, S., Garret, C., & Kerdelhue, B. (1996). Substance P and neurokinin A variations throughout the rat estrous cycle; comparison with ovariectomized and male rats: II. Trigeminal nucleus and cervical spinal cord. *J Neurosci Res*, 45(5), 610-616. doi:10.1002/(SICI)1097-4547(19960901)45:5<610::AID-JNR10>3.0.CO;2-2
- Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Backonja, M., Farrar, J. T., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., . . . Wallace, M. S. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, 132(3), 237-251. doi:10.1016/j.pain.2007.08.033
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., & Katz, N. P. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 113. doi:10.1016/j.pain.2004.09.012
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Wyrwich, K. W., Beaton, D., Cleeland, C. S., Farrar, J. T., . . . Zavisic, S. (2008). Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*, 9(2), 105-121. doi:10.1016/j.jpain.2007.09.005
- Dykstra, D. D., & Presthus, J. (2006). Botulinum toxin type A for the treatment of provoked vestibulodynia: an open-label, pilot study. *The Journal of reproductive medicine*, 51(6), 467-470.
- Edmonds, D. K., & Dewhurst, J. S. (2007). *Dewhurst's textbook of obstetrics & gynaecology*: Malden, Mass. : Blackwell Pub., c2007.
- 7th ed.
- Edwards, L. (2015). Vulvodynia. *Clin Obstet Gynecol*, 58(1), 143-152. doi:10.1097/GRF.0000000000000093; 10.1097/GRF.0000000000000093
- Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2009). Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *Br J Sports Med*, 43(1), 22-24. doi:10.1136/bjism.2008.052498
- Eva, L. J., MacLean, A. B., Reid, W. M., Rolfe, K. J., & Perrett, C. W. (2003). Estrogen receptor expression in vulvar vestibulitis syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(2), 458-461.
- Fagerlund, A. J., Hansen, O. A., & Aslaksen, P. M. (2015). Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*, 156(1), 62-71. doi:10.1016/j.pain.0000000000000006; 10.1016/j.pain.0000000000000006
- Farage, M. A., & Galask, R. P. (2005). Vulvar vestibulitis syndrome: a review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 123(1), 9-16. doi:10.1016/j.ejogrb.2005.05.004
- Farrar, J. T., Berlin, J. A., & Strom, B. L. (2003). Clinically important changes in acute pain outcome measures: a validation study. *Journal of pain and symptom management*, 25(5), 406-411.

- Farrar, J. T., Portenoy, R. K., Berlin, J. A., Kinman, J. L., & Strom, B. L. (2000). Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain*, 88(3), 287-294.
- Farrar, J. T., Young, J. P., Jr., LaMoreaux, L., Werth, J. L., & Poole, R. M. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, 94(2), 149-158. doi:10.1016/s0304-3959(01)00349-9
- Fedeles, L., Marchini, M., Acaia, B., Garagiola, U., & Tiengo, M. (1989). Dynamics and significance of placebo response in primary dysmenorrhea. *Pain*, 36(1), 43-47.
- Feine, J. S., Lavigne, G. J., Dao, T. T., Morin, C., & Lund, J. P. (1998). Memories of chronic pain and perceptions of relief. *Pain*, 77(2), 137-141.
- Fenton, B. W., Palmieri, P. A., Boggio, P., Fanning, J., & Fregni, F. (2009). A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain stimulation*, 2(2), 103-107. doi:10.1016/j.brs.2008.09.009; 10.1016/j.brs.2008.09.009
- Fields, H. L. (1987). *Pain* (M.-H. B. Company Ed.). New York: McGraw-Hill Book Company.
- Fields, H. L., & Heinricher, M. M. (1985). Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 308(1136), 361-374.
- Flanagan, E., Herron, K. A., O'Driscoll, C., & Williams, A. C. (2015). Psychological treatment for vaginal pain: does etiology matter? A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 12(1), 3-16. doi:10.1111/jsm.12717
- Flood, A., Waddington, G., & Cathcart, S. (2016). High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Conditioned Pain Modulation in Healthy Volunteers: A Randomized Trial. *J Pain*, 17(5), 600-605. doi:10.1016/j.jpain.2016.01.472
- Flor, H., & Turk, D. C. (1984). Etiological theories and treatments for chronic back pain. I. Somatic models and interventions. *Pain*, 19(2), 105-121.
- Foerster, B. R., Nascimento, T. D., DeBoer, M., Bender, M. A., Rice, I. C., Truong, D. Q., . . . DaSilva, A. F. (2015). Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol*, 67(2), 576-581. doi:10.1002/art.38945
- Foster, D. C., Kotok, M. B., Huang, L. S., Watts, A., Oakes, D., & Howard, F. M. (2010). Oral desipramine and topical lidocaine for vulvodynia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 116. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e9e0ab
- Foster, D. C., Kotok, M. B., Huang, L. S., Watts, A., Oakes, D., Howard, F. M., . . . Dworkin, R. H. (2010). Oral desipramine and topical lidocaine for vulvodynia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 116(3), 583-593. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e9e0ab; 10.1097/AOG.0b013e3181e9e0ab
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., & Rigonatti, S. P. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122. doi:10.1016/j.pain.2006.02.023

- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., Rigonatti, S. P., . . . Pascual-Leone, A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1-2), 197-209. doi:10.1016/j.pain.2006.02.023
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar disorders*, 8(2), 203-204. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety*, 23(8), 482-484. doi:10.1002/da.20201
- Fregni, F., Freedman, S., & Pascual-Leone, A. (2007). Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol*, 6(2), 188-191. doi:10.1016/s1474-4422(07)70032-7
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., & Natalle, L. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 54. doi:10.1002/art.22195
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., . . . Boggio, P. S. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 54(12), 3988-3998. doi:10.1002/art.22195
- Friedrich, E. G., Jr. (1987). Vulvar vestibulitis syndrome. *The Journal of reproductive medicine*, 32(2), 110-114.
- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *Neuroimage*, 37 Suppl 1, S71-79. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.05.062
- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain*, 154 Suppl 1, S29-43. doi:10.1016/j.pain.2013.09.001
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Gregoire, M. C., Lavenne, F., Le Bars, D., . . . Laurent, B. (1999). Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*, 83(2), 259-273.
- Gates, E. A., & Galask, R. P. (2001). Psychological and sexual functioning in women with vulvar vestibulitis. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 22(4), 221-228.
- Gaunt, G., Good, A., & Stanhope, C. R. (2003). Vestibulectomy for vulvar vestibulitis. *The Journal of reproductive medicine*, 48(8), 591-595.
- Gentilcore-Saulnier, E., McLean, L., Goldfinger, C., Pukall, C. F., & Chamberlain, S. (2010). Pelvic floor muscle assessment outcomes in women with and without provoked vestibulodynia and the impact of a physical therapy program. *The Journal of Sexual Medicine*, 7(2 Pt 2), 1003-1022. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01642.x; 10.1111/j.1743-6109.2009.01642.x

- Giesecke, J., Reed, B. D., Haefner, H. K., Giesecke, T., Clauw, D. J., & Gracely, R. H. (2004). Quantitative sensory testing in vulvodynia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity. *Obstet Gynecol*, 104(1), 126-133. doi:10.1097/01.AOG.0000129238.49397.4e
- Gildenberg, P. L. (2006). History of Electrical Neuromodulation for Chronic Pain. *Pain Medicine*, 7, S7-S13. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00118.x
- Glaser, J., Reeves, S. T., Stoll, W. D., Epperson, T. I., Hilbert, M., Madan, A., . . . Borckardt, J. J. (2016). Motor/Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Following Lumbar Surgery Reduces Postoperative Analgesia Use. *Spine (Phila Pa 1976)*, 41(10), 835-839. doi:10.1097/brs.0000000000001525
- Glazer, H. I., Rodke, G., Swencionis, C., Hertz, R., & Young, A. W. (1995). Treatment of Vulvar Vestibulitis Syndrome With Electromyographic Biofeedback of Pelvic Floor Musculature. *Obstetrical & gynecological survey*, 50(9), 658-659. doi:10.1097/00006254-199509000-00015
- Goetsch, M. F. (1996). Simplified surgical revision of the vulvar vestibule for vulvar vestibulitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 174(6), 1701-1705; discussion 1705-1707.
- Goffaux, P., Leonard, G., & Marchand, S. (2009). Neuroanatomie fonctionnelle de l'effet placebo. In D. Bouhassira & B. Calvino (Eds.), *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie* (pp. 317-331). Paris: Arnette.
- Goldfinger, C., Pukall, C. F., Gentilcore-Saulnier, E., McLean, L., & Chamberlain, S. (2009). A prospective study of pelvic floor physical therapy: pain and psychosexual outcomes in provoked vestibulodynia. *The Journal of Sexual Medicine*, 6(7), 1955-1968. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01304.x; 10.1111/j.1743-6109.2009.01304.x
- Goldsby, R. A., Kindt, T. J., & Osborne, B. A. (2000). *Immunologie* (Vol. 4e Édition). Paris, France: Dunod.
- Goldstein, A., Burrows, L., & Goldstein, I. (2010). Can oral contraceptives cause vestibulodynia? *J Sex Med*, 7(4 Pt 1), 1585-1587. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01685.x
- Goldstein, A. T., & Burrows, L. (2008). Vulvodynia. *The Journal of Sexual Medicine*, 5(1), 5-14; quiz 15. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00679.x; 10.1111/j.1743-6109.2007.00679.x
- Goldstein, I., Meston, C. M., Davis, S., & Traish, A. (2005). *Women's sexual function and dysfunction: Study, diagnosis and treatment*. CRC Press.
- Gougeon, V., Marchand, S., Morin, A., Léonard, G., Girard, I., Waddell, G., . . . Morin, M. (2016). *Assessment of central pain processing and autonomic responses in women with provoked vestibulodynia*. Paper presented at the 37th Annual Meeting of the Canadian Pain Society (CPS), Vancouver, British Colombia, Canada. Poster presentation retrieved from

- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 46(5), 1333-1343. doi:10.1002/art.10225
- Granot, M., Friedman, M., Yarnitsky, D., & Zimmer, E. Z. (2002). Enhancement of the perception of systemic pain in women with vulvar vestibulitis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 109(8), 863-866.
- Granot, M., Zimmer, E. Z., Friedman, M., Lowenstein, L., & Yarnitsky, D. (2004). Association between quantitative sensory testing, treatment choice, and subsequent pain reduction in vulvar vestibulitis syndrome. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 5(4), 226-232. doi:10.1016/j.jpain.2004.03.005
- Grevert, P., Albert, L. H., & Goldstein, A. (1983). Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain*, 16(2), 129-143.
- Grinberg, K., Granot, M., Lowenstein, L., Abramov, L., & Weissman-Fogel, I. (2017). A common pronociceptive pain modulation profile typifying subgroups of chronic pelvic pain syndromes is interrelated with enhanced clinical pain. *Pain*, 158(6), 1021-1029. doi:10.1097/j.pain.0000000000000869
- Groysman, V. (2010). Vulvodynia: new concepts and review of the literature. *Dermatologic clinics*, 28(4), 681-696. doi:10.1016/j.det.2010.07.002; 10.1016/j.det.2010.07.002
- Haefner, H. K. (2000). Critique of new gynecologic surgical procedures: surgery for vulvar vestibulitis. *Clin Obstet Gynecol*, 43(3), 689-700.
- Haefner, H. K. (2007). Report of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease terminology and classification of vulvodynia. *Journal of lower genital tract disease*, 11(1), 48-49. doi:10.1097/01.lgt.0000225898.37090.04
- Haefner, H. K., Collins, M. E., Davis, G. D., Edwards, L., Foster, D. C., & Hartmann, E. D. (2005). The vulvodynia guideline. *J Low Genit Tract Dis*, 9. doi:10.1097/00128360-200501000-00009
- Haefner, H. K., Collins, M. E., Davis, G. D., Edwards, L., Foster, D. C., Hartmann, E. D., . . . Wilkinson, E. J. (2005). The vulvodynia guideline. *Journal of lower genital tract disease*, 9(1), 40-51.
- Hagenacker, T., Bude, V., Naegel, S., Holle, D., Katsarava, Z., Diener, H. C., & Obermann, M. (2014). Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia. *J Headache Pain*, 15, 78. doi:10.1186/1129-2377-15-78
- Hampson, J. P., Reed, B. D., Clauw, D. J., Bhavsar, R., Gracely, R. H., Haefner, H. K., & Harris, R. E. (2013). Augmented central pain processing in vulvodynia. *J Pain*, 14(6), 579-589. doi:10.1016/j.jpain.2013.01.767
- Harlow, B. L., Kunitz, C. G., Nguyen, R. H. N., Rydell, S. A., Turner, R. M., & Maclehose, R. F. (2014). Prevalence of symptoms consistent with a diagnosis of vulvodynia: Population-based estimates from 2 geographic regions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(1), 40.e41-40.e48. doi:10.1016/j.ajog.2013.09.033

- Harlow, B. L., & Stewart, E. G. (2003). A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *Journal of the American Medical Women's Association* (1972), 58(2), 82-88.
- Harlow, B. L., Vitonis, A. F., & Stewart, E. G. (2008). Influence of oral contraceptive use on the risk of adult-onset vulvodynia. *J Reprod Med*, 53(2), 102-110.
- Harris, G., Horowitz, B., & Borgida, A. (2007). Evaluation of gabapentin in the treatment of generalized vulvodynia, unprovoked. *J Reprod Med*, 52(2), 103-106.
- Hedding, U., Bohm-Starke, N., Nilsson, K. W., & Johannesson, U. (2012a). Provoked vestibulodynia--medical factors and comorbidity associated with treatment outcome. *The Journal of Sexual Medicine*, 9(5), 1400-1406. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02665.x; 10.1111/j.1743-6109.2012.02665.x
- Hedding, U., Bohm-Starke, N., Nilsson, K. W., & Johannesson, U. (2012b). Provoked vestibulodynia--medical factors and comorbidity associated with treatment outcome. *J Sex Med*, 9(5), 1400-1406. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02665.x
- Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J. L., & Lumb, B. M. (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*, 60(1), 214-225. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.009
- Heymen, S., Maixner, W., Whitehead, W. E., Klatzkin, R. R., Mechlin, B., & Light, K. C. (2010). Central processing of noxious somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls. *Clin J Pain*, 26(2), 104-109. doi:10.1097/AJP.0b013e3181bff800; 10.1097/AJP.0b013e3181bff800
- Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol*, 86(1), 402-411.
- Hofmann, S. G., Sawyer, A. T., & Asnaani, A. (2012). D-cycloserine as an augmentation strategy for cognitive behavioral therapy for anxiety disorders: an update. *Curr Pharm Des*, 18(35), 5659-5662.
- Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Exp Brain Res*, 216(1), 1-10. doi:10.1007/s00221-011-2891-9
- Jales Junior, L. H., Costa, M. d. D. L., Jales Neto, L. H., Ribeiro, J. P. M., Freitas, W. J. S. d. N., & Teixeira, M. J. (2015). Transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: effects on pain and quality of life evaluated clinically and by brain perfusion scintigraphy. *Revista Dor*, 16(1), 37-42.
- Jerome, L. (2007). Pregabalin-induced remission in a 62-year-old woman with a 20-year history of vulvodynia. *Pain Res Manag*, 12(3), 212-214.
- Jette, F., Cote, I., Meziane, H. B., & Mercier, C. (2013). Effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the hand versus leg motor area on pain after spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*, 27(7), 636-643. doi:10.1177/1545968313484810
- Jodoin, M., Bergeron, S., Khalife, S., Dupuis, M. J., Desrochers, G., & Leclerc, B. (2008). Male partners of women with provoked vestibulodynia: attributions for pain and

- their implications for dyadic adjustment, sexual satisfaction, and psychological distress. *The Journal of Sexual Medicine*, 5(12), 2862-2870. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.00950.x; 10.1111/j.1743-6109.2008.00950.x
- Johannes, C. B., Le, T. K., Zhou, X., Johnston, J. A., & Dworkin, R. H. (2010). The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain*, 11(11), 1230-1239. doi:10.1016/j.jpain.2010.07.002
- Johannesson, U., de Boussard, C. N., Brodda Jansen, G., & Bohm-Starke, N. (2007). Evidence of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) elicited by cold noxious stimulation in patients with provoked vestibulodynia. *Pain*, 130(1-2), 31-39. doi:10.1016/j.pain.2006.10.022
- Jonas, M., & Scholefield, J. H. (2001). Anal Fissure. *Gastroenterology clinics of North America*, 30(1), 167-181.
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114(1-2), 295-302. doi:10.1016/j.pain.2004.12.032
- Kegel, A. H. (1948). Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 56(2), 238-248.
- Kehoe, S., & Luesley, D. (1999). Vulvar vestibulitis treated by modified vestibulectomy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 64(2), 147-152.
- Kenshalo, D. R. J., & Douglass, D. K. (1995). The role of the cerebral cortex on the experience of pain. In B. Bromm & J. E. Desmedt (Eds.), *Pain and the Brain: From Nociception to Cognition* (pp. 21-34). New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kim, Y. J., Ku, J., Kim, H. J., Im, D. J., Lee, H. S., Han, K. A., & Kang, Y. J. (2013). Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Annals of rehabilitation medicine*, 37(6), 766-776. doi:10.5535/arm.2013.37.6.766; 10.5535/arm.2013.37.6.766
- Klaassen, M., & Ter Kuile, M. M. (2009). Development and initial validation of the vaginal penetration cognition questionnaire (VPCQ) in a sample of women with vaginismus and dyspareunia. *The Journal of Sexual Medicine*, 6(6), 1617-1627. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01217.x; 10.1111/j.1743-6109.2009.01217.x
- Koltyn, K. F. (2000). Analgesia following exercise: a review. *Sports Med*, 29(2), 85-98.
- Kuo, H. I., Paulus, W., Batsikadze, G., Jamil, A., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2016). Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 41(5), 1223-1230. doi:10.1038/npp.2015.270
- Laakso, I., Tanaka, S., Mikkonen, M., Koyama, S., Sadato, N., & Hirata, A. (2016). Electric fields of motor and frontal tDCS in a standard brain space: A computer simulation study. *Neuroimage*, 137, 140-151.

- Lambert, B., Bergeron, S., Desrosiers, M., & Lepage, Y. (2012). Introital primary and secondary dyspareunia: Multimodal clinical and surgical control. *Sexologies*, 21(1), 9-12.
- Landry, T., Bergeron, S., Dupuis, M. J., & Desrochers, G. (2008). The treatment of provoked vestibulodynia: a critical review. *Clin J Pain*, 24(2), 155-171. doi:10.1097/AJP.0b013e31815aac4d; 10.1097/AJP.0b013e31815aac4d
- Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., . . . Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*, 22(2), 495-504. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x
- Lautenbacher, S., & Rollman, G. B. (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain*, 13(3), 189-196.
- Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J. M. (1979a). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6(3), 283-304.
- Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J. M. (1979b). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 6(3), 305-327.
- Le Bars, D., & Willer, J. C. (2004). Physiologie de la douleur. *EMC - Anesthesie-Reanimation*, 1(4), 227-266. doi:10.1016/j.emcar.2004.08.001
- Lefaucheur, J. P. (2008). Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin Neurophysiol*, 119(10), 2179-2184. doi:10.1016/j.clinph.2008.07.007; 10.1016/j.clinph.2008.07.007
- Lefaucheur, J. P. (2016). A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005-2016). *Neurophysiol Clin*, 46(6), 319-398. doi:10.1016/j.neucli.2016.10.002
- Lefaucheur, J. P., Andre-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., . . . Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 125(11), 2150-2206. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ahdab, R., Ciampi de Andrade, D., Fregni, F., Khedr, E. M., . . . Paulus, W. (2008). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul*, 1(4), 337-344. doi:10.1016/j.brs.2008.07.003
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., . . . Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*, 128(1), 56-92. doi:10.1016/j.clinph.2016.10.087
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., & Nguyen, J. P. (2006). Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, 67(9), 1568-1574. doi:10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c

- Lenkey, N., Karoly, R., Kiss, J. P., Szasz, B. K., Vizi, E. S., & Mike, A. (2006). The mechanism of activity-dependent sodium channel inhibition by the antidepressants fluoxetine and desipramine. *Molecular pharmacology*, 70(6), 2052-2063. doi:10.1124/mol.106.026419
- Leo, R. J., & Dewani, S. (2013). A systematic review of the utility of antidepressant pharmacotherapy in the treatment of vulvodynia pain. *The Journal of Sexual Medicine*, 10(10), 2497-2505. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02915.x; 10.1111/j.1743-6109.2012.02915.x
- Lera, S., Gelman, S. M., Lopez, M. J., Abenoza, M., Zorrilla, J. G., Castro-Fornieles, J., & Salamero, M. (2009). Multidisciplinary treatment of fibromyalgia: does cognitive behavior therapy increase the response to treatment? *J Psychosom Res*, 67(5), 433-441. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.01.012
- Levine, J. D., Gordon, N. C., & Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 2(8091), 654-657.
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain : a journal of neurology*, 125(Pt 10), 2238-2247.
- Lojovich, J. M. (2010). The relationship between aerobic exercise and cognition: is movement medicinal? *J Head Trauma Rehabil*, 25(3), 184-192. doi:10.1097/HTR.0b013e3181dc78cd
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V., & Sachdev, P. (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry*, 200(1), 52-59. doi:10.1192/bjp.bp.111.097634
- Luedtke, K., May, A., & Jurgens, T. P. (2012). No effect of a single session of transcranial direct current stimulation on experimentally induced pain in patients with chronic low back pain--an exploratory study. *PloS one*, 7(11), e48857. doi:10.1371/journal.pone.0048857
- Luedtke, K., Rushton, A., Wright, C., Jurgens, T., Polzer, A., Mueller, G., & May, A. (2015). Effectiveness of transcranial direct current stimulation preceding cognitive behavioural management for chronic low back pain: sham controlled double blinded randomised controlled trial. *Bmj*, 350, h1640. doi:10.1136/bmj.h1640
- Maille, D. L., Bergeron, S., & Lambert, B. (2015). Body image in women with primary and secondary provoked vestibulodynia: a controlled study. *J Sex Med*, 12(2), 505-515. doi:10.1111/jsm.12765
- Marchand, S. (2009). *Le phénomène de la douleur*. Montréal: Éditions de la Chenelière.
- Marchand, S., Charest, J., Li, J., Chenard, J. R., Lavignolle, B., & Laurencelle, L. (1993). Is TENS purely a placebo effect? A controlled study on chronic low back pain. *Pain*, 54(1), 99-106.
- Marchand, S., & Gaumond, I. (2014). Placebo and nocebo in the treatment of pain: Their presence is inevitable but their actions can be manipulated. *Douleur et Analgésie*, 27(4), 198-202. doi:10.1007/s11724-014-0403-y

- Marchand, S., Kupers, R. C., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (2003). Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation. *Pain*, 105(3), 481-488.
- Mariani, L. (2002). Vulvar vestibulitis syndrome: an overview of non-surgical treatment. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 101(2), 109-112.
- Marinoff, S. C., & Turner, M. L. (1991). Vulvar vestibulitis syndrome: an overview. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165(4 Pt 2), 1228-1233.
- Marks, T. A., Shroyer, K. R., Markham, N. E., Slocumb, J. C., & Gibbs, R. S. (1995). A clinical, histologic, and DNA study of vulvodynia and its association with human papillomavirus. *J Soc Gynecol Investig*, 2(1), 57-63.
- Martel, M. (2002). Les médicaments utilisés pour traiter les fissures anales. *Médecin du Québec*, 37(2), 115-116.
- Martin, C., Martin, A., Rud, C., & Valli, M. (1988). [Comparative study of sodium valproate and ketoprofen in the treatment of postoperative pain]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 7(5), 387-392.
- Martin, D. M., Alonzo, A., Ho, K. A., Player, M., Mitchell, P. B., Sachdev, P., & Loo, C. K. (2013). Continuation transcranial direct current stimulation for the prevention of relapse in major depression. *J Affect Disord*, 144(3), 274-278. doi:10.1016/j.jad.2012.10.012
- Mascherpa, F., Bogliatto, F., Lynch, P. J., Micheletti, L., & Benedetto, C. (2007). Vulvodynia as a possible somatization disorder. More than just an opinion. *J Reprod Med*, 52(2), 107-110.
- McKay, E., Kaufman, R. H., Doctor, U., Berkova, Z., Glazer, H., & Redko, V. (2001). Treating vulvar vestibulitis with electromyographic biofeedback of pelvic floor musculature. *The Journal of reproductive medicine*, 46(4), 337-342.
- McKay, M. (1992). Vulvodynia. Diagnostic patterns. *Dermatologic clinics*, 10(2), 423-433.
- Meeusen, R., & De Meirleir, K. (1995). Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med*, 20(3), 160-188.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(3699), 971-979.
- Melzack, R., Wall, P. D., & Bohuon, A. (1989). *Le défi de la douleur*: Vigot.
- Mendonca, M. E., Santana, M. B., Baptista, A. F., Datta, A., Bikson, M., Fregni, F., & Araujo, C. P. (2011). Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 12(5), 610-617. doi:10.1016/j.jpain.2010.12.015; 10.1016/j.jpain.2010.12.015
- Mendonca, M. E., Simis, M., Grecco, L. C., Battistella, L. R., Baptista, A. F., & Fregni, F. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front Hum Neurosci*, 10, 68. doi:10.3389/fnhum.2016.00068

- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. *2nd edn., IASP Press*(Seattle, WA), 209-214.
- Mertz, H., Morgan, V., Tanner, G., Pickens, D., Price, R., Shyr, Y., & Kessler, R. (2000). Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology*, *118*(5), 842-848.
- Mico, J. A., Ardid, D., Berrocoso, E., & Eschalier, A. (2006). Antidepressants and pain. *Trends in pharmacological sciences*, *27*(7), 348-354. doi:10.1016/j.tips.2006.05.004
- Millan, M. J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*, *57*(1), 1-164.
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, *66*(6), 355-474.
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, *117*(7), 1623-1629. doi:10.1016/j.clinph.2006.04.009
- Moisset, X., & Bouhassira, D. (2007). Brain imaging of neuropathic pain. *Neuroimage*, *37 Suppl 1*, S80-88. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.054
- Moran, T. H., & Schwartz, G. J. (1994). Neurobiology of cholecystokinin. *Crit Rev Neurobiol*, *9*(1), 1-28.
- Mori, F., Codeca, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Buttari, F., Fiore, S., . . . Centonze, D. (2010). Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, *11*(5), 436-442. doi:10.1016/j.jpain.2009.08.011; 10.1016/j.jpain.2009.08.011
- Morin, A., Leonard, G., Gougeon, V., Cyr, M. P., Waddell, G., Bureau, Y. A., . . . Morin, M. (2017). Efficacy of transcranial direct-current stimulation in women with provoked vestibulodynia. *Am J Obstet Gynecol*, *216*(6), 584 e581-584 e511. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.049
- Morin, C., Bouchard, C., Brisson, J., Fortier, M., Blanchette, C., & Meisels, A. (2000). Human papillomaviruses and vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol*, *95*(5), 683-687.
- Morin, M., Bergeron, S., Khalife, S., Mayrand, M. H., & Binik, Y. M. (2014). Morphometry of the Pelvic Floor Muscles in Women With and Without Provoked Vestibulodynia Using 4D Ultrasound. *The Journal of Sexual Medicine*, *11*(3), 776-785. doi:10.1111/jsm.12367; 10.1111/jsm.12367
- Morin, M., Binik, Y. M., Bourbonnais, D., Khalife, S., Ouellet, S., & Bergeron, S. (2017). Heightened Pelvic Floor Muscle Tone and Altered Contractility in Women With Provoked Vestibulodynia. *J Sex Med*, *14*(4), 592-600. doi:10.1016/j.jsxm.2017.02.012
- Morin, M., Carroll, M. S., & Bergeron, S. (2017). Systematic Review of the Effectiveness of Physical Therapy Modalities in Women With Provoked Vestibulodynia. *Sex Med Rev*. doi:10.1016/j.sxmr.2017.02.003

- Morin, M., Dumoulin, C., Bergeron, S., Mayrand, M. H., Khalife, S., & Waddell, G. (2016). Randomized clinical trial of multimodal physiotherapy treatment compared to overnight lidocaine ointment in women with provoked vestibulodynia: design and methods. *Contemp Clin Trials*, 46. doi:10.1016/j.cct.2015.11.013
- Morin, M., Dumoulin, C., Bergeron, S., Mayrand, M. H., Khalifé, S., Waddell, G., . . . Group, P. S. (2015). *Randomized controlled trial of multimodal physiotherapy treatment compared to overnight topical lidocaine in women suffering from provoked vestibulodynia*. Paper presented at the 40th Annual Meeting of the International Urogynecological Association, Nice, France.
- Morrison, G. D., Adams, S. J., Curnow, J. S., Parsons, R. J., Sargeant, P., & Frost, T. (1996). A preliminary study of topical ketoconazole in vulvar vestibulitis syndrome. *Journal of dermatological treatment*, 7(4), 219-221. doi:10.3109/09546639609089552
- Moulin, D. E., Clark, A. J., Gilron, I., Ware, M. A., Watson, C. P., Sessle, B. J., . . . Velly, A. (2007). Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*, 12(1), 13-21.
- Moyal-Barracco, M., & Lynch, P. J. (2004). 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodynia: a historical perspective. *The Journal of reproductive medicine*, 49(10), 772-777.
- Munday, P. E. (2001). Response to treatment in dysaesthetic vulvodynia. *J Obstet Gynaecol*, 21(6), 610-613. doi:10.1080/01443610120085591
- Murina, F., Bianco, V., Radici, G., Felice, R., Di Martino, M., & Nicolini, U. (2008). Transcutaneous electrical nerve stimulation to treat vestibulodynia: a randomised controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 115(9), 1165-1170. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01803.x; 10.1111/j.1471-0528.2008.01803.x
- Murina, F., Radici, G., & Bianco, V. (2004). Capsaicin and the treatment of vulvar vestibulitis syndrome: a valuable alternative? *MedGenMed : Medscape general medicine*, 6(4), 48.
- Nair, A. R., Klapper, A., Kushnerik, V., Margulis, I., & Del Priore, G. (2008). Spinal cord stimulator for the treatment of a woman with vulvovaginal burning and deep pelvic pain. *Obstet Gynecol*, 111(2 Pt 2), 545-547. doi:10.1097/01.AOG.0000299879.40565.2d; 10.1097/01.AOG.0000299879.40565.2d
- Nguyen, J. P., Nizard, J., Keravel, Y., & Lefaucheur, J. P. (2011). Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*, 7(12), 699-709. doi:10.1038/nrneurol.2011.138
- Nijs, J., Kosek, E., Van Oosterwijck, J., & Meeus, M. (2012). Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician*, 15(3 Suppl), Es205-213.

- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., . . . Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*, 1(3), 206-223. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004; 10.1016/j.brs.2008.06.004
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., . . . Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*, 553(Pt 1), 293-301. doi:10.1113/jphysiol.2003.049916
- Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573-1578. doi:10.1038/sj.npp.1300517
- Nitsche, M. A., Kuo, M. F., Karrasch, R., Wachter, B., Liebetanz, D., & Paulus, W. (2009). Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry*, 66(5), 503-508. doi:10.1016/j.biopsych.2009.03.022
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*, 114(11), 2220-2222; author reply 2222-2223.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633-639.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899-1901.
- Nygaard, I. (2017). The importance of publishing trials with negative results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 216(6), 541-542. doi:10.1016/j.ajog.2017.03.014
- Nyirjesy, P., Sobel, J. D., Weitz, M. V., Leaman, D. J., Small, M. J., & Gelone, S. P. (2001). Cromolyn cream for recalcitrant idiopathic vulvar vestibulitis: results of a placebo controlled study. *Sexually transmitted infections*, 77(1), 53-57.
- O'Connell, N. E., Cossar, J., Marston, L., Wand, B. M., Bunce, D., De Souza, L. H., . . . Moseley, G. L. (2013). Transcranial direct current stimulation of the motor cortex in the treatment of chronic nonspecific low back pain: a randomized, double-blind exploratory study. *Clin J Pain*, 29(1), 26-34. doi:10.1097/AJP.0b013e318247ec09; 10.1097/AJP.0b013e318247ec09
- O'Connell, N. E., Cossar, J., Marston, L., Wand, B. M., Bunce, D., Moseley, G. L., & De Souza, L. H. (2012). Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA. *PloS one*, 7(10), e47514.
- O'Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S., & Desouza, L. H. (2010). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, (9):CD008208. doi(9), CD008208. doi:10.1002/14651858.CD008208.pub2; 10.1002/14651858.CD008208.pub2

- O'Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S., & Desouza, L. H. (2011). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 47(2), 309-326.
- O'Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S., & Desouza, L. H. (2014). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD008208. doi:10.1002/14651858.CD008208.pub3; 10.1002/14651858.CD008208.pub3
- Pagano, R. (1999). Vulvar vestibulitis syndrome: an often unrecognized cause of dyspareunia. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 39(1), 79-83.
- Pagano, R., & Wong, S. (2012). Use of amitriptyline cream in the management of entry dyspareunia due to provoked vestibulodynia. *Journal of lower genital tract disease*, 16(4), 394-397. doi:10.1097/LGT.0b013e3182449bd6; 10.1097/LGT.0b013e3182449bd6
- Petersen, C. D., Giraldi, A., Lundvall, L., & Kristensen, E. (2009). Botulinum toxin type A-- a novel treatment for provoked vestibulodynia? Results from a randomized, placebo controlled, double blinded study. *J Sex Med*, 6(9), 2523-2537. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01378.x
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science*, 295(5560), 1737-1740. doi:10.1126/science.1067176
- Peyron, R., Faillenot, I., Mertens, P., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2007). Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *Neuroimage*, 34(1), 310-321. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.037
- Piche, M., Arsenault, M., Poitras, P., Rainville, P., & Bouin, M. (2010). Widespread hypersensitivity is related to altered pain inhibition processes in irritable bowel syndrome. *Pain*, 148(1), 49-58. doi:10.1016/j.pain.2009.10.005
- Pillay, P. K., & Hassenbusch, S. J. (1992). Bilateral MRI-guided stereotactic cingulotomy for intractable pain. *Stereotact Funct Neurosurg*, 59(1-4), 33-38.
- Pineyro, G., & Azziz, M. (2005). Pharmacologie des antidépresseurs et des anticonvulsivants. In P. Beaulieu (Ed.), *Pharmacologie de la douleur*. (pp. 213-234). Montreal: Presses de l'Université de Montréal.
- Plow, E. B., Pascual-Leone, A., & Machado, A. (2012). Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 13(5), 411-424. doi:10.1016/j.jpain.2012.02.001; 10.1016/j.jpain.2012.02.001
- Ponte, M., Klemperer, E., Sahay, A., & Chren, M. M. (2009). Effects of vulvodynia on quality of life. *J Am Acad Dermatol*, 60(1), 70-76. doi:10.1016/j.jaad.2008.06.032

- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288(5472), 1769-1772.
- Prkachin, K. M., & Craig, K. D. (1995). Expressing pain: The communication and interpretation of facial pain signals. *Journal of Nonverbal Behavior*, 19(4), 191-205. doi:10.1007/bf02173080
- Pud, D., Granovsky, Y., & Yarnitsky, D. (2009). The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*, 144(1-2), 16-19. doi:10.1016/j.pain.2009.02.015
- Pukall, C. F., Binik, Y. M., Khalife, S., Amsel, R., & Abbott, F. V. (2002). Vestibular tactile and pain thresholds in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain*, 96(1-2), 163-175.
- Pukall, C. F., Goldstein, A. T., Bergeron, S., Foster, D., Stein, A., Kellogg-Spadt, S., & Bachmann, G. (2016). Vulvodynia: Definition, Prevalence, Impact, and Pathophysiological Factors. *J Sex Med*, 13(3), 291-304. doi:10.1016/j.jsxm.2015.12.021
- Pukall, C. F., Smith, K. B., & Chamberlain, S. M. (2007). Provoked vestibulodynia. *Womens Health (Lond)*, 3(5), 583-592. doi:10.2217/17455057.3.5.583
- Pukall, C. F., Strigo, I. A., Binik, Y. M., Amsel, R., Khalife, S., & Bushnell, M. C. (2005). Neural correlates of painful genital touch in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain*, 115(1-2), 118-127. doi:10.1016/j.pain.2005.02.020
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular Activities and Evoked Potential Changes during Polarization of Motor Cortex. *J Neurophysiol*, 28, 166-185.
- Rainville, P., Charron, J., & Marchand, S. (2005). L'analgésie placebo. In P. Beaulieu (Ed.), *Pharmacologie de la douleur* (pp. 353-380). Montreal: Presses de l'Université de Montréal, 2005.
- Rainville, P., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2000). Représentation cérébrale de l'expérience subjective de la douleur chez l'homme. *Med Sci*, 16(4), 519-527. doi:10.4267/10608/1685
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277(5328), 968-971.
- Rainville, P., Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C., Duncan, G. H., & Price, D. D. (2002). Hypnosis modulates activity in brain structures involved in the regulation of consciousness. *J Cogn Neurosci*, 14(6), 887-901. doi:10.1162/089892902760191117
- Ramsay, L. B., Wright, J., Jr., & Fischer, J. R. (2009). Sacral neuromodulation in the treatment of vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol*, 114(2 Pt 2), 487-489. doi:10.1097/AOG.0b013e3181af5f80; 10.1097/AOG.0b013e3181af5f80
- Reed, B. D. (2006). Vulvodynia: diagnosis and management. *American Family Physician*, 73(7), 1231-1238.

- Reed, B. D., Caron, A. M., Gorenflo, D. W., & Haefner, H. K. (2006). Treatment of vulvodynia with tricyclic antidepressants: efficacy and associated factors. *Journal of lower genital tract disease*, 10(4), 245-251. doi:10.1097/01.lgt.0000225899.75207.0a
- Reidler, J. S., Mendonca, M. E., Santana, M. B., Wang, X., Lenkinski, R., Motta, A. F., . . . Fregni, F. (2012). Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 13(5), 450-458. doi:10.1016/j.jpain.2012.01.005; 10.1016/j.jpain.2012.01.005
- Reissing, E. D., Binik, Y. M., Khalife, S., Cohen, D., & Amsel, R. (2004). Vaginal spasm, pain, and behavior: an empirical investigation of the diagnosis of vaginismus. *Arch Sex Behav*, 33(1), 5-17. doi:10.1023/B:ASEB.0000007458.32852.c8
- Reynolds, D. V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, 164(3878), 444-445.
- Riberto, M., Marcon Alfieri, F., Monteiro de Benedetto Pacheco, K., Dini Leite, V., Nemoto Kaihama, H., Fregni, F., & Rizzo Battistella, L. (2011). Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *The open rheumatology journal*, 5, 45-50. doi:10.2174/1874312901105010045; 10.2174/1874312901105010045
- Riley, J. L., 3rd, Robinson, M. E., Wise, E. A., & Price, D. D. (1999). A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*, 81(3), 225-235.
- Ritchey, M., Dolcos, F., Eddington, K. M., Strauman, T. J., & Cabeza, R. (2011). Neural correlates of emotional processing in depression: changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *J Psychiatr Res*, 45(5), 577-587. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.09.007
- Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S. P., Tufik, S., . . . Valle, A. C. (2007). Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 7(4), 297-306. doi:10.1111/j.1533-2500.2007.00152.x
- Romito, S., Bottanelli, M., Pellegrini, M., Vicentini, S., Rizzuto, N., & Bertolasi, L. (2004). Botulinum toxin for the treatment of genital pain syndromes. *Gynecologic and obstetric investigation*, 58(3), 164-167. doi:10.1159/000079620
- Rosen, A. C., Ramkumar, M., Nguyen, T., & Hoeft, F. (2009). Noninvasive transcranial brain stimulation and pain. *Current pain and headache reports*, 13(1), 12-17.
- Sadownik, L. A., Seal, B. N., & Brotto, L. A. (2012). Provoked vestibulodynia-women's experience of participating in a multidisciplinary vulvodynia program. *The Journal of Sexual Medicine*, 9(4), 1086-1093. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02641.x; 10.1111/j.1743-6109.2011.02641.x
- Sakrajai, P., Janyacharoen, T., Jensen, M. P., Sawanyawisuth, K., Auvichayapat, N., Tunkamnerdthai, O., . . . Auvichayapat, P. (2014). Pain reduction in myofascial pain

- syndrome by anodal transcranial direct current stimulation combined with standard treatment: a randomized controlled study. *Clin J Pain*, 30(12), 1076-1083. doi:10.1097/ajp.0000000000000069
- Sanga, P., Polverejan, E., Wang, S., Kelly, K. M., & Thippawong, J. (2016). Efficacy, Safety, and Tolerability of Fulranumab as an Adjunctive Therapy in Patients With Inadequately Controlled, Moderate-to-Severe Chronic Low Back Pain: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-Ranging, Dose-Loading Phase II Study. *Clin Ther*. doi:10.1016/j.clinthera.2016.03.030
- Schmidt, S., Bauer, A., Greif, C., Merker, A., Elsner, P., & Strauss, B. (2001). Vulvar pain. Psychological profiles and treatment responses. *J Reprod Med*, 46(4), 377-384.
- Schweinhardt, P., Kuchinad, A., Pukall, C. F., & Bushnell, M. C. (2008). Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain. *Pain*, 140(3), 411-419. doi:10.1016/j.pain.2008.09.014; 10.1016/j.pain.2008.09.014
- Sedaghat, F., Rakhshani, A., & Nitsche, M. A. (2017). *Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Modulates Affective and Cognitive Aspects of Pain and Mood*. Paper presented at the 10th Panhellenic Conference of Alzheimer's Disease and Related Disorders (PICAD) and 2nd Mediterranean Conference of Neurodegenerative Diseases (MeCOND), Thessaloniki, Greece.
- Shealy, C. N., Mortimer, J. T., & Reswick, J. B. (1967). Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*, 46(4), 489-491.
- Siegel, S., Noblett, K., Mangel, J., Griebeling, T. L., Sutherland, S. E., Bird, E. T., . . . Irwin, C. P. (2014). Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *Neurol Urodyn*. doi:10.1002/nau.22544; 10.1002/nau.22544
- Skene, A. J. C. (1889). *Treatise on the Disease of Women*. New York: Appleton and Company.
- Sluka, K. A., & Walsh, D. (2003). Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain*, 4(3), 109-121.
- Sobel, J. D. (1986). Recurrent vulvovaginal candidiasis. A prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *The New England journal of medicine*, 315(23), 1455-1458. doi:10.1056/NEJM198612043152305
- Soler, M. D., Kumru, H., Pelayo, R., Vidal, J., Tormos, J. M., & Fregni, F. (2010). Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*, 133. doi:10.1093/brain/awq184
- Spedding, M., & Lestage, P. (2005). [Synaptic plasticity and neuropathology: new approaches in drug discovery]. *Med Sci (Paris)*, 21(1), 104-109. doi:10.1051/medsci/2005211104

- Staud, R. (2012). Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev Neurother*, 12(5), 577-585. doi:10.1586/ern.12.41
- Steinberg, A. C., Oyama, I. A., Rejba, A. E., Kellogg-Spadt, S., & Whitmore, K. E. (2005). Capsaicin for the treatment of vulvar vestibulitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(5), 1549-1553. doi:10.1016/j.ajog.2004.10.626
- Stewart, E. G. (2014). Vestibulodynia(Journal, Electronic). Retrieved from
- Stockdale, C. K., & Lawson, H. W. (2014). 2013 Vulvodynia Guideline update. *Journal of lower genital tract disease*, 18(2), 93-100. doi:10.1097/LGT.0000000000000021; 10.1097/LGT.0000000000000021
- Strafella, A. P., Vanderwerf, Y., & Sadikot, A. F. (2004). Transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex influences the neuronal activity of subthalamic nucleus. *Eur J Neurosci*, 20(8), 2245-2249. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03669.x
- Sutton, K. S., Pukall, C. F., & Chamberlain, S. (2009). Pain ratings, sensory thresholds, and psychosocial functioning in women with provoked vestibulodynia. *J Sex Marital Ther*, 35(4), 262-281. doi:10.1080/00926230902851256; 10.1080/00926230902851256
- Sutton, K. S., Pukall, C. F., & Chamberlain, S. (2012). Diffuse noxious inhibitory control function in women with provoked vestibulodynia. *Clin J Pain*, 28(8), 667-674. doi:10.1097/AJP.0b013e318243ede4; 10.1097/AJP.0b013e318243ede4
- Takai, Y., & Uchida, Y. (2009). Frequency and type of chronic pain care approaches used for elderly residents in Japan and the factors influencing these approaches. *Jpn J Nurs Sci*, 6(2), 111-122. doi:10.1111/j.1742-7924.2009.00129.x
- Talbot, J. D., Villemure, J. G., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1995). Evaluation of pain perception after anterior capsulotomy: a case report. *Somatosens Mot Res*, 12(2), 115-126.
- Thibaut, A., Chatelle, C., Gosseries, O., Laureys, S., & Bruno, M. A. (2013). Transcranial direct current stimulation: a new tool for neurostimulation. *Rev Neurol (Paris)*, 169(2), 108-120. doi:10.1016/j.neurol.2012.05.008; 10.1016/j.neurol.2012.05.008
- Thickbroom, G. W., Byrnes, M. L., & Mastaglia, F. L. (1999). A model of the effect of MEP amplitude variation on the accuracy of TMS mapping. *Clin Neurophysiol*, 110(5), 941-943.
- Tommola, P., Unkila-Kallio, L., & Paavonen, J. (2010). Surgical treatment of vulvar vestibulitis: a review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 89(11), 1385-1395. doi:10.3109/00016349.2010.512071; 10.3109/00016349.2010.512071
- Tousignant-Laflamme, Y., & Marchand, S. (2009). Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain*, 146(1-2), 47-55. doi:10.1016/j.pain.2009.06.018

- Traas, M. A., Bekkers, R. L., Dony, J. M., Blom, M., van Haren, A. W., Hendriks, J. C., & Vierhout, M. E. (2006). Surgical treatment for the vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol*, 107(2 Pt 1), 256-262. doi:10.1097/01.AOG.0000195058.91506.ae
- Traub, R. J. (1997). Spinal modulation of the induction of central sensitization. *Brain Res*, 778(1), 34-42.
- Travell, J. (1983). *Myofascial pain and dysfunction*. Baltimore, Maryland, USA: William & Williams.
- Turk, D. C., Dworkin, R. H., Burke, L. B., Gershon, R., Rothman, M., & Scott, J. (2006). Developing patient-reported outcome measures for pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 125. doi:10.1016/j.pain.2006.09.028
- Turner, J. A., & Chapman, C. R. (1982). Psychological interventions for chronic pain: a critical review. II. Operant conditioning, hypnosis, and cognitive-behavioral therapy. *Pain*, 12(1), 23-46.
- Uludag, O., Koch, S. M., van Gemert, W. G., Dejong, C. H., & Baeten, C. G. (2004). Sacral neuromodulation in patients with fecal incontinence: a single-center study. *Diseases of the colon and rectum*, 47(8), 1350-1357.
- Valiengo, L., Bensenor, I. M., Goulart, A. C., de Oliveira, J. F., Zanao, T. A., Boggio, P. S., . . . Brunoni, A. R. (2013). The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (select-TDCS): results of the crossover and follow-up phases. *Depress Anxiety*, 30(7), 646-653. doi:10.1002/da.22079
- Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., . . . Fregni, F. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management*, 2(3), 353-361.
- Vallinga, M. S., Spoelstra, S. K., Hemel, I. L., van de Wiel, H. B., & Weijmar Schultz, W. C. (2015). Transcutaneous electrical nerve stimulation as an additional treatment for women suffering from therapy-resistant provoked vestibulodynia: a feasibility study. *J Sex Med*, 12(1), 228-237. doi:10.1111/jsm.12740
- Vaseghi, B., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2014). Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clin Neurophysiol*, 125(9), 1847-1858. doi:10.1016/j.clinph.2014.01.020; 10.1016/j.clinph.2014.01.020
- Vaseghi, B., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2015a). How does anodal transcranial direct current stimulation of the pain neuromatrix affect brain excitability and pain perception? A randomised, double-blind, sham-control study. *PloS one*, 10(3), e0118340. doi:10.1371/journal.pone.0118340
- Vaseghi, B., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2015b). A meta-analysis of site-specific effects of cathodal transcranial direct current stimulation on sensory perception and pain. *PloS one*, 10(5), e0123873. doi:10.1371/journal.pone.0123873
- Vazquez-Rivera, S., Gonzalez-Blanch, C., Rodriguez-Moya, L., Moron, D., Gonzalez-Vives, S., & Carrasco, J. L. (2009). Brief cognitive-behavioral therapy with

- fibromyalgia patients in routine care. *Compr Psychiatry*, 50(6), 517-525. doi:10.1016/j.comppsy.2009.01.008
- Volz, M. S., Farmer, A., & Siegmund, B. (2016). Reduction of chronic abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease through transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain*, 157(2), 429-437. doi:10.1097/j.pain.0000000000000386
- Wager, T. D., Scott, D. J., & Zubieta, J. K. (2007). Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(26), 11056-11061. doi:10.1073/pnas.0702413104
- Walsh, K. E., Berman, J. R., Berman, L. A., & Vierregger, K. (2002). Safety and efficacy of topical nitroglycerin for treatment of vulvar pain in women with vulvodynia: a pilot study. *J Gend Specif Med*, 5(4), 21-27.
- Weijmar Schultz, W. C., Gianotten, W. L., van der Meijden, W. I., van de Wiel, H. B., Blindeman, L., Chadha, S., & Drogendijk, A. C. (1996). Behavioral approach with or without surgical intervention to the vulvar vestibulitis syndrome: a prospective randomized and non-randomized study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 17(3), 143-148.
- Wells-Federman, C., Arnstein, P., & Caudill-Slosberg, M. (2010). Comparing Patients with Fibromyalgia and Chronic Low Back Pain Participating in an Outpatient Cognitive-Behavioral Treatment Program. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 11(3), 5-12. doi:10.1300/J094v11n03_02
- Wickmann, F., Stephani, C., Czesnik, D., Klinker, F., Timaus, C., Chaieb, L., . . . Antal, A. (2015). Prophylactic treatment in menstrual migraine: A proof-of-concept study. *J Neurol Sci*, 354(1-2), 103-109. doi:10.1016/j.jns.2015.05.009
- Willis, W. D., & Westlund, K. N. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol*, 14(1), 2-31.
- Woodruff, J. D., & Friedrich, E. G., Jr. (1985). The vestibule. *Clin Obstet Gynecol*, 28(1), 134-141.
- Woodruff, J. D., & Parmley, T. H. (1983). Infection of the minor vestibular gland. *Obstet Gynecol*, 62(5), 609-612.
- Woolf, C. J. (2007). Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology*, 106(4), 864-867. doi:10.1097/01.anes.0000264769.87038.55
- Woolf, C. J., & Thompson, J. W. (1994). Stimulation fibre-induced analgesia: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and vibration. In P. D. Wall & R. Melzack (Eds.), *Textbook of Pain* (pp. 1191-1208). New York: Churchill Livingstone.
- Yarnitsky, D. (2015). Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*, 156 Suppl 1, S24-31. doi:10.1097/01.j.pain.0000460343.46847.58
- Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R. R., Fillingim, R. B., Granot, M., . . . Wilder-Smith, O. (2010). Recommendations on terminology and practice of

- psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain*, 14(4), 339. doi:10.1016/j.ejpain.2010.02.004; 10.1016/j.ejpain.2010.02.004
- Yarnitsky, D., Granot, M., Nahman-Averbuch, H., Khamaisi, M., & Granovsky, Y. (2012). Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain*, 153(6), 1193-1198. doi:10.1016/j.pain.2012.02.021
- Yoon, E. J., Kim, Y. K., Kim, H. R., Kim, S. E., Lee, Y., & Shin, H. I. (2014). Transcranial direct current stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study. *Neurorehabil Neural Repair*, 28(3), 250-259. doi:10.1177/1545968313507632
- Yoon, H., Chung, W. S., & Shim, B. S. (2007). Botulinum toxin A for the management of vulvodynia. *Int J Impot Res*, 19(1), 84-87. doi:10.1038/sj.ijir.3901487
- Zaghi, S., Heine, N., & Fregni, F. (2009a). Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag*, 2(3), 339-352.
- Zaghi, S., Heine, N., & Fregni, F. (2009b). Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *Journal of pain management*, 2(3), 339-352.
- Zhang, Z., Zolnoun, D. A., Francisco, E. M., Holden, J. K., Dennis, R. G., & Tommerdahl, M. (2011). Altered central sensitization in subgroups of women with vulvodynia. *Clin J Pain*, 27(9), 755-763. doi:10.1097/AJP.0b013e31821c98ec
- Zolnoun, D., Hartmann, K., Lamvu, G., As-Sanie, S., Maixner, W., & Steege, J. (2006a). A conceptual model for the pathophysiology of vulvar vestibulitis syndrome. *Obstetrical & gynecological survey*, 61(6), 395-401; quiz 423. doi:10.1097/01.ogx.0000219814.40759.38
- Zolnoun, D., Hartmann, K., Lamvu, G., As-Sanie, S., Maixner, W., & Steege, J. (2006b). A conceptual model for the pathophysiology of vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol Surv*, 61(6), 395-401; quiz 423. doi:10.1097/01.ogx.0000219814.40759.38
- Zolnoun, D. A., Hartmann, K. E., & Steege, J. F. (2003). Overnight 5% lidocaine ointment for treatment of vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol*, 102(1), 84-87.
- Zubieta, J. K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., Xu, Y., Koeppe, R. A., . . . Stohler, C. S. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci*, 25(34), 7754-7762. doi:10.1523/jneurosci.0439-05.2005

ANNEXE A

Outils utilisés pour le recrutement des participantes.

Dépliant explicatif du projet de recherche et de la VP. (Verso)

Traitement de tDCS

Au cours des dernières années, des chercheurs ont proposé des techniques de stimulation du cerveau comme avenue de traitement intéressante pour les individus souffrant de douleur chronique. Plusieurs recherches ont en effet montré que ces techniques réduisaient la douleur des patients souffrant de douleurs tenaces réfractaires aux traitements conventionnels. Parmi les différentes techniques de stimulation du cerveau, la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) est particulièrement intéressante, dû à sa facilité d'application et son caractère non-invasif.

La tDCS est un appareil qui permet de moduler l'excitabilité des neurones du cerveau suite à l'administration d'un faible courant électrique via deux électrodes appliquées au niveau du cuir chevelu. La modulation neuronale induite par la tDCS conduirait aussi à la facilitation de zones cérébrales plus profondes et plus éloignées, dont la SGPA, l'insula et le thalamus, connues pour être impliquées dans la modulation de la douleur.

Ainsi, un traitement de tDCS pourrait diminuer la perception de la douleur provoquée lors des relations sexuelles chez les patientes atteintes de vestibulodynie.



Nous sommes présentement à la recherche de femmes âgées entre 18 et 45 ans souffrant de douleurs lors des relations sexuelles pour participer à une étude clinique.

Chercheurs Impliqués

Dre Mélanie Morin, physiothérapeute, PhD, professeure-chercheure, Université de Sherbrooke

Dr Guillaume Léonard, physiothérapeute, PhD, professeur-chercheur, Université de Sherbrooke

Dr Guy Waddell, obstétricien-gynécologue, CHUS

Dr Yves-André Bureau, obstétricien-gynécologue, CHUS

Dre Isabelle Girard, obstétricienne-gynécologue, CHUS

Centre de recherche du CHUS
Laboratoire de recherche en urogynécologie
3001, 12^e avenue Nord, local 2000
Sherbrooke (Québec) J1H 5N4
Téléphone : 819-346-1110 poste 2000
Courriel : etude@lab-urogyn.com
Site web : www.lab-urogyn.com

CENTRE DE
RECHERCHE



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Vous souffrez de douleurs lors de vos relations sexuelles ?

Nous recrutons actuellement des femmes souffrant de douleurs vulvo-vaginales.



Dépliant explicatif du projet de recherche et de la VP. (Recto)

Qu'est-ce que la vestibulodynie provoquée ?

La vestibulodynie provoquée (VP) se caractérise par une douleur vive au toucher du vestibule, situé à l'entrée du vagin, ou lors de tentatives de pénétration vaginale. Ces douleurs répétitives lors des relations sexuelles (dyspareunie) affectent une 1 femme sur 5 en Amérique du Nord. La VP affecte considérablement la vie sexuelle, conjugale, de même que la santé psychologique des femmes. Malgré le fait que la vestibulodynie soit décrite dans les ouvrages médicaux depuis plus de 100 ans, il existe actuellement très peu de données probantes supportant les traitements pour cette pathologie.

D'où origine cette douleur ?

Plusieurs études ont suggéré que les femmes atteintes de VP présentent un seuil de douleur mécanique (pression) anormalement bas comparative-ment aux femmes non atteintes de VP (sujets sains).

Cette perception de la douleur se trouve particulière-ment intensifiée au niveau du vestibule de la vulve (hyperalgésie primaire), mais également en périphé-rie des membres inférieurs et supérieurs (hyperalgésie secondaire) pouvant con-duire à la chronicisation de la douleur.

Certaines régions du cerveau impliquées dans la modulation de la douleur semblent répondre de manière différente chez les femmes atteintes de VP.



Description du projet de recherche

► Objectif principal:

Évaluer l'efficacité d'un traitement de tDCS réelle chez des femmes atteintes de vestibulodynie provoquée comparative-ment à un traitement de tDCS simulée.

► Traitement (tx):

- ◆ Groupe de traitement: 10 séances de tDCS réelle (intensité fixée à 2mA pendant 12 minutes)
- ◆ Groupe contrôle: 10 séances de tDCS simulée (intensité fixée à 2mA pendant 30 secondes)

► Évaluations (pré-tx, 14 jrs post-tx et 3 mois post-tx):

- ◆ Mesure des douleurs lors des relations sexuelles
- ◆ Mesure des seuils de douleur et de tolérance vulvaire
 - Algomètre
- ◆ Mesure de l'efficacité des mécanismes inhibiteurs de la douleur (CIDN)
 - Test de stimulation thermique (thermode)
 - Test d'immersion du bras dans l'eau froide (10 °C)
- ◆ Mesure du système nerveux autonome (SNA)
 - Tension artérielle
 - Fréquence cardiaque
- ◆ Questionnaires standardisés auto-administrés portant sur l'évaluation de la douleur vulvo-vaginale, le fonctionnement sexuel global et les variables psycho-sexuelles

► Effets secondaires possibles:

- ◆ Démangeaisons, picotements, inconfort ou sensation de brûlure au niveau du cuir chevelu, où les élec-trodes ont été positionnées
- ◆ Maux de tête dans les heures suivant le traitement

Qui peut participer ?

Les femmes âgées entre 18 et 45 ans souffrant de vestibulodynie sont invitées à participer à l'étude (d'autres critères de sélection peuvent s'appliquer).

Quels sont les avantages liés à la participation ?

Une compensation sera offerte aux participantes pour leurs déplacements aux séances d'évalua-tion.

Nous employons des technologies de pointe et les participantes seront prises en charge par une équipe de gynécologues et de physiothérapeutes spécialisés en douleur gynécologique.

Comment participer ?

Vous pouvez communiquer en toute confidentialité avec la coordonnatrice du projet de recherche :

Téléphone: 819-346-1110 poste 18439

Courriel: etude@lab-urogyn.com

L'importance de cette étude

Étant donné la prévalence de la vestibulodynie et le manque flagrant d'options thérapeutiques effi-caces pour cette condition, il est important d'é-tudier l'efficacité de ce nouveau traitement de tDCS.

Cette étude permettra de déterminer l'efficacité de la tDCS sur la vestibulodynie provoquée et de mieux guider les femmes atteintes de douleurs vulvo-vaginales vers le traitement le plus adéquat pour leur condition.

A woman with blonde hair tied back is sitting on a bed, looking down with a thoughtful or sad expression. She is wearing a white tank top. In the background, a man with dark hair is sleeping peacefully on the same bed, wearing a white shirt. The setting appears to be a bedroom with a window and a lamp visible in the background.

Laboratoire de recherche en
urogynécologie
www.lab-urogyn.com

CENTRE DE
RECHERCHE

Approuvé par le CÉR chez
l'humain du CHUS le 07-11-2014

UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE[illegible]

Affiche - Version juin 2015



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

CENTRE DE
RECHERCHE | CHUS

Saviez-vous que
1 femme sur 5
souffre de **douleur** lors des
relations sexuelles ?

Nous pouvons vous aider !

Les traitements offerts actuellement ciblent davantage les atteintes locales (anesthésique topique, physiothérapie), alors qu'une atteinte des mécanismes centraux de modulation de la douleur semble être à l'origine de cette douleur.

Une étude clinique est présentement en cours afin d'évaluer un traitement central de la douleur :

**la stimulation transcrânienne
par courant direct (tDCS).**

Aucun médicament ni chirurgie



Étude dirigée par
Prs Mélanie Morin et
Guillaume Léonard,
physiothérapeutes.

Approuvé par le CÉR chez l'humain
du CHUS le 16-06-2015

N'hésitez pas à nous contacter en toute confidentialité afin d'obtenir plus
de renseignements en lien avec cette **nouvelle modalité de traitement** :

819-346-1110, poste 2222 ou etude@lab-urogyn.com



Une compensation de 20,00\$ par évaluation vous sera remise pour votre participation à ce projet de recherche.

PROJET DOULEUR
819-346-1110, poste 2222
etude@lab-urogyn.com

PROJET DOULEUR
819-346-1110, poste 2222
etude@lab-urogyn.com

PROJET DOULEUR
819-346-1110, poste 2222
etude@lab-urogyn.com

PROJET DOULEUR
819-346-1110, poste 2222
etude@lab-urogyn.com

PROJET DOULEUR
819-346-1110, poste 2222
etude@lab-urogyn.com

PROJET DOULEUR
819-346-1110, poste 2222
etude@lab-urogyn.com

PROJET DOULEUR
819-346-1110, poste 2222
etude@lab-urogyn.com

PROJET DOULEUR
819-346-1110, poste 2222
etude@lab-urogyn.com

PROJET DOULEUR
819-346-1110, poste 2222
etude@lab-urogyn.com

PROJET DOULEUR
819-346-1110, poste 2222
etude@lab-urogyn.com

Cartes distribuées lors d'évènements à Sherbrooke - Version juin 2015




 Laboratoire de
recherche en
urogynécologie
lab-urogyn.com


 UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

CENTRE DE
RECHERCHE | 



Renseignements :
819-346-1110
 poste 10100
 etude@lab-urogyn.com
 lab-urogyn.com

Saviez-vous que
1 femme sur 5
 souffre de **douleur** lors des
relations sexuelles ?


 tDCS

Une étude clinique est présentement
 en cours afin d'évaluer un traitement
 central de la douleur : la stimulation
 transcrânienne par courant direct (tDCS).
 Aucun médicament ni chirurgie

**Parution dans le journal étudiant de l'Université de Sherbrooke - Le Collectif
26 août 2015**

Souffrez-vous mesdames?



Crédit : Laboratoire de recherche en urogynécologie

Plusieurs projets de recherche clinique se déroulent à l'UdeS. Ces projets permettent aux étudiants d'en apprendre plus sur leur domaine d'études, en plus de permettre l'avancement en médecine ou en sciences.

Par Vanessa Racine

C'est ainsi que deux étudiantes au doctorat en sciences cliniques de l'Université de Sherbrooke ont décidé de se lancer dans un projet ambitieux, celui de comprendre les douleurs chez la femme lors des relations sexuelles. Bien que cette pathologie soit taboue, elle touche tout de même une femme sur cinq. Cette étude clinique est en cours afin d'évaluer un traitement central de la douleur : la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS). Aucun médicament ni chirurgie, ce qui différencie ce traitement de ceux utilisés aujourd'hui.

Pour participer à l'étude, vous devez ressentir une douleur vive à l'entrée du vagin lors de tentative de pénétration vaginale ou à l'insertion d'un tampon depuis au moins six mois. De plus, vous devez être une femme caucasienne, âgée entre 18 et 45 ans.

Deux projets

Deux projets sont actuellement en cours dans le laboratoire de recherche en urogynécologie. Le premier projet évalue l'efficacité de cette nouvelle modalité de traitement non pharmacologique, soit la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS). Le second projet en cours vise à comprendre la physiopathologie de la vestibulodynie ainsi que l'influence des facteurs psychologiques.

Une compensation monétaire est offerte pour chaque projet. Les femmes peuvent participer aux deux projets de recherche.

Déroulement

Dans le cadre du projet évaluant l'efficacité d'un traitement de stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS), la participation implique treize rencontres sur une période de trois mois.

Les participantes auront une chance sur deux de recevoir le traitement réel et une chance sur deux de recevoir le traitement simulé (placebo). Le choix du groupe sera fait au hasard. Les participantes devront se présenter au Centre de recherche du CHUS pour recevoir le traitement à l'étude, à raison d'une visite de 30 minutes par jour (du lundi au vendredi) pendant dix jours.

Pour ce qui est du projet visant à comprendre la physiopathologie de la vestibulodynie ainsi que l'influence des facteurs psychologiques, la participation implique quatre rencontres (la première étant d'une heure et les trois autres d'environ 45 minutes) pouvant s'étaler sur une période d'au plus dix jours. Les participantes seront invitées à remplir des questionnaires et seront soumises à deux tests de douleur.

Contact

Ce projet vous a interpellé? Vous croyez correspondre aux critères de recherche? Vous êtes donc invitées à communiquer avec la coordonnatrice de recherche, Mme Marie-Soleil Carroll, par téléphone au 819-346-1110, poste [REDACTED] ou par courriel à l'adresse suivante, afin de valider votre admissibilité aux projets de recherche.

Vous pouvez également consulter le [site](#) Internet du laboratoire.

**Publicité multimédia parue au Centre culturel de l'Université de Sherbrooke -
Version septembre 2015**



 Laboratoire de
recherche en
urogynécologie
lab-urogyn.com

 UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

CENTRE DE
RECHERCHE |  CHUS

***Vous souffrez de
douleur lors des
relations sexuelles ?***

Renseignements :
819-346-1110
poste 10100
etnls@lab-urogyn.com

*Nous sommes présentement à la recherche de
femmes âgées entre 18 et 45 ans pour participer
à un essai clinique portant sur l'efficacité
d'un traitement non-pharmacologique.*

 tDCS

ANNEXE B

Certificats d'approbation du comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.



Centre hospitalier
universitaire de Sherbrooke

COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE
EN SANTÉ CHEZ L'HUMAIN

Le 7 novembre 2014

REÇU LE
10 NOV. 2014
CRCHUS

Pre Mélanie Morin
École de réadaptation

OBJET: Projet # 14-169

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : une étude pilote à triple insu.

Pre Morin ,

Le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke a évalué le protocole de recherche ainsi que les documents afférents à l'étude citée en objet de la lettre. La présente est pour vous informer que le CÉR a approuvé votre projet. À cet effet, veuillez trouver ci-joint le formulaire d'approbation.

Veuillez également trouver ci-joint, s'il y a lieu, le formulaire de consentement approuvé par le CÉR et portant le sceau d'approbation. Vous devez utiliser des photocopies de ce formulaire pour obtenir le consentement des sujets.

Vous devez attendre l'autorisation du directeur scientifique du Centre de recherche Étienne-Le Bel avant de débiter la recherche. Certains aspects de la convenance organisationnelle doivent être évalués avant le début du recrutement des participants. Cette autorisation du Centre de recherche s'ajoute à l'approbation du Comité d'éthique.

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer mes sentiments distingués.

Annabelle Cumyn, M.D., C.M. MHPE
Présidente du comité

Comité d'éthique de la recherche sur l'humain du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

MEMBRES DU COMITÉ :

B...IER, Louise, LL.D. juriste, professeure, UdeS
BOURFARD, Nicole, infirmière, rep. scientifique, V-présidente
BRODEUR, Louise, B.F.A. représentante du public
CHENEL, Vanessa, M.A. représentante en éthique
CISSÉ, Aboubacar, D.Sc. professeur, FMSS
CLOUTIER, Sylvie, M.Sc. pharmacienne, CHUS
CLOUTIER, Yvan, Ph.D. représentant en éthique, extérieur
CORRIVEAU, Robert, représentant du public
CÔTÉ, Anne-Marie, M.D. néphrologie, CHUS
CUMYN, Annabelle, M.D., C.M., MHPE, CHUS, Présidente
CYR, Claude, M.D. pédiatrie, CHUS
DESPATIS, Marc-Antoine, M.D. chirurgie vasculaire, CHUS
DESROSIERS, Sylvie, M.A. B.A.A., rep. en éthique, extérieur
ECHAVE, Pablo, M.D. anesthésiste, CHUS
FORTIN, Gilberte, Inf. représentante en éthique, extérieur

GRÉGOIRE, Nathalie, LL.M. avocate, extérieur
JOSEPH, Marie-Claude, rés. sc. cliniques, rep. scientifique, CHUS
LAUZIÈRE, Denise, avocate extérieure
LEBLOND, Julie, M. Sc. pharmacienne, CHUS
MASSE, Vincent, résident infectiologie/microbiologie, rep. scientifique, CHUS
MÉNARD, Julie, Ph. D. représentante scientifique, CRC
MONETTE, Marcelle, Ph. D. représentante en éthique, Vice-présidente
NAUD, Marie-George, C.Ps. représentante du public
POIRIER, Marie-Sol, M.Sc., Ph.D.(c) rep. éthique / scientifique, V-présidente
QUENNEVILLE, Julie, M.Sc. pharmacienne, CHUS
ROUSSEAU, Marie-Pierre, M. Sc. pharmacienne, CHUS
SAVARD, Anne-Marie, LL.D. avocate, professeure, UdeS
VIGNEAULT, Raymonde, représentante du public

En raison de son implication dans le projet de recherche, la personne suivante, membre du comité d'éthique, n'a pas participé à son évaluation ou à son approbation : S/O

Approbation demandée par: Pre Mélanie Morin

Pour le projet # 14-169

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : une étude pilote à triple insu.

Approbation donnée en réunion plénière du comité le 04 novembre 2014 pour 12 mois.


- ☒ Protocole complet : version 2 1er octobre 2014
- ☐ Formulaire de consentement principal : 10 septembre 2014 v. fr. (à modifier)
- ☐ Autre formulaire de consentement :
- ☒ Questionnaire(s) : Questionnaire McGill - Melzack sur la douleur; Quand j'ai de la douleur...; Inventaire de BECK; Questionnaire d'évaluation personnelle (STAI); PASS; Questionnaire sur les pensées liées à la pénétration vaginale.
- ☐ Amendement # : . Date amendement :
- ☒ Autre : Index de fonction sexuelle de la femme (FSFI); Mesure globale de satisfaction sexuelle; Échelle de détresse sexuelle chez la femme - Révisée; Journal de bord; Mesure de satisfaction et des changements perçus (PGIC); Affiche

Brochure / Monographie reçue pour évaluation:

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.

Signé par:


Annabelle Cumyn, M.D., C.M. MHPE
Présidente du comité

7 novembre 2014

Date de la signature

APPROBATION ET ATTESTATION
Comité d'éthique de la recherche sur l'humain du
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

219

MEMBRES DU COMITÉ :

BÉGIN, Louise, LL.D. juriste, professeure, UdeS
BOUFFARD, Nicole, infirmière, rep. scientifique, V-présidente
BRODEUR, Louise, B.F.A. représentante du public
CHENEL, Vanessa, M.A. représentante en éthique
CISSÉ, Aboubacar, D.Sc. professeur, FMSS
CLOUTIER, Sylvie, M.Sc. pharmacienne, CHUS
CLOUTIER, Yvan, Ph.D. représentant en éthique, extérieur
CORRIVEAU, Robert, représentant du public
CÔTÉ, Anne-Marie, M.D. néphrologie, CHUS
CUMYN, Annabelle, M.D., C.M., MHPE, CHUS, Présidente
CYR, Claude, M.D. pédiatrie, CHUS
DESPATIS, Marc-Antoine, M.D. chirurgie vasculaire, CHUS
DESROSIERS, Sylvie, M.A. B.A.A., rep. en éthique, extérieur
ECHAVE, Pablo, M.D. anesthésiste, CHUS
FORTIN, Gilberte, Inf. représentante en éthique, extérieur

GRÉGOIRE, Nathalie, LL.M. avocate, extérieur
JOSEPH, Marie-Claude, rés. sc. cliniques, rep. scientifique, CHUS
LAUZIÈRE, Denise, avocate extérieure
LEBLOND, Julie, M. Sc. pharmacienne, CHUS
MASSE, Vincent, résident infectiologie/microbiologie, rep. scientifique, CHUS
MÉNARD, Julie, Ph. D. représentante scientifique, CRC
MONETTE, Marcelle, Ph. D. représentante en éthique, vice-présidente
NAUD, Marie-George, C.Ps. représentante du public
POIRIER, Marie-Sol, M.Sc., Ph.D. (c) rep. éthique / scientifique, V-présidente
QUENNEVILLE, Julie, M.Sc. pharmacienne, CHUS
ROUSSEAU, Marie-Pierre, M. Sc. pharmacienne, CHUS
SAVARD, Anne-Marie, LL.D. avocate, professeure, UdeS
VIGNEAULT, Raymonde, représentante du public

En raison de son implication dans le projet de recherche, la personne suivante, membre du comité d'éthique, n'a pas participé à son évaluation ou à son approbation : S/O

Approbation demandée par: Pre Mélanie Morin

Pour le projet # 14-169-M1

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : une étude pilote à triple insu.

Approbation donnée par la présidence le 7 novembre 2014

- ☐ Protocole complet : version 2 1er octobre 2014
- ☒ formulaire de consentement principal : 6 novembre 2014 v. fr.
- ☐ Autre formulaire de consentement :
- ☐ Questionnaire(s) :
- ☐ Amendement # : Date amendement :
- ☐ Autre :

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.

Signé par:

Annabelle Cumyn, MDCM, MHPE
Présidente du comité

7 novembre 2014

Date de signature

Le 10 novembre 2014

Pre Mélanie Morin
École de réadaptation

OBJET: Projet # 14-169


Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : une étude pilote à triple insu.

Pre Morin ,

Nous aimerions, par la présente, vous aviser que votre protocole de recherche cité en rubrique a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS.

Les conditions requises à la réalisation de ce projet de recherche étant réunies, il nous fait plaisir de vous autoriser à débiter l'étude.

Vous souhaitant tout le succès escompté dans le déroulement de cette étude, je vous prie de croire à l'expression de mes sentiments les plus distingués.


William D. Fraser, M.D., M.Sc.
Directeur scientifique
Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel

/hl

cc:

Sherbrooke, le 23 février 2015

Pre Melanie Morin
École de réadaptation

Objet : Approbation "via révision accélérée" d'une demande de modification

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : une étude pilote à triple insu.
2015-894, 14-169

Bonjour Pre Morin,

Suite à la réception de votre demande de modification, le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé, via révision accélérée le 23 février 2015, les documents suivants :

- Questionnaire (5d-IEQ_French.pdf)
- Protocole VP tDCS_Version3_12 janvier2015
- Dépliant projet tDCS_12janvier2015

En raison de son implication dans le projet de recherche, la personne suivante, membre du comité d'éthique, n'a pas participé à son évaluation ou à son approbation : S/O

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer, Pre Morin, mes salutations distinguées.

A black rectangular redaction box covers the signature of Annabelle Cumyn. Faint purple ink is visible around the box, suggesting the original signature.

Annabelle Cumyn, MDCM, MHPE
Présidente du comité d'éthique de la recherche chez l'humain

Sherbrooke, le 14 mai 2015

Pre Melanie Morin
École de réadaptation

Objet : Approbation "via révision accélérée" d'une demande de modification - FCRC/RC3 - 3108 par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS

Projet #2015-894, 14-169 - 14-169

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : une étude pilote à triple insu.

Bonjour Pre Morin,

Suite à la réception de votre demande de modification, le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé, via révision accélérée le 14 mai 2015, les documents suivants :

- *FC français v. 8 mai 2015*
- *version française (journal de bord post-tDCS_08mai2015.docx)*

Il est à noter qu'aucun membre du comité d'éthique participant à l'évaluation et à l'approbation de ce projet n'est impliqué dans celui-ci.

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
 2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
 3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.
 4. Ce Comité est conforme aux normes américaines. (FWA #00005894)
-

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer, Pre Morin, mes salutations distinguées.



Annabelle Cumyn, MDCM, MHPE
Présidente du comité d'éthique de la recherche chez l'humain

Sherbrooke, le 16 juin 2015

Pre Melanie Morin
École de réadaptation

Objet : Approbation "via révision accélérée" d'une demande de modification - FCRC/RC3 - 3448 par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS

Projet #2015-894, 14-169 - 14-169

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : une étude pilote à triple insu.

Bonjour Pre Morin,

Suite à la réception de votre demande de modification, le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé, via révision accélérée le 16 juin 2015, les documents suivants :

- *Version française Carte_02juin2015*
- *Version française Affiche_VP_tDCS_02juin2015*
- *Version française (14-169_Annonce Vitrine estrienne_tDCS_09juin2015.doc)*

Il est à noter qu'aucun membre du comité d'éthique participant à l'évaluation et à l'approbation de ce projet n'est impliqué dans celui-ci.

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.
4. Ce Comité est conforme aux normes américaines. (FWA #00005894)

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer, Pre Morin, mes salutations distinguées.

Annabelle Cumyn, MDCM, MHPE
Présidente du comité d'éthique de la recherche chez l'humain

Sherbrooke, le 4 septembre 2015

Pre Melanie Morin
École de réadaptation

Objet : Approbation "via révision accélérée" d'une demande de modification - FCRC/RC3 - 4393 par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS

Projet #2015-894, 14-169 - 14-169

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : une étude pilote à triple insu.

Bonjour Pre Morin,

Suite à la réception de votre demande de modification, le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé, via révision accélérée le 4 septembre 2015, le document suivant :

- *Annonce Centre culturel UdeS_1920x1080_2sept2015*

Il est à noter qu'aucun membre du comité d'éthique participant à l'évaluation et à l'approbation de ce projet n'est impliqué dans celui-ci.

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
 2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
 3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.
 4. Ce Comité est conforme aux normes américaines. (FWA #00005894)
-

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer, Pre Morin, mes salutations distinguées.



Annabelle Cumyn, MDCM, MHPE
Présidente du comité d'éthique de la recherche chez l'humain

Sherbrooke, le 4 novembre 2015

Pre Melanie Morin
École de réadaptation

Objet : Approbation via révision accélérée d'une demande de renouvellement annuel - FCRC/RC9 - 4763 par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS

Projet #2015-894, 14-169

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodysfonction provoquée : une étude pilote à triple insu.

Bonjour Pre Morin,

La présente est pour vous informer que nous avons reçu le formulaire de demande de renouvellement annuel pour le projet mentionné ci-haut.

Une nouvelle approbation a été émise par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS via révision accélérée le **6 octobre 2015** et sera valide jusqu'au **4 novembre 2016**.

Il est à noter qu'aucun membre du comité d'éthique participant à l'évaluation et à l'approbation de ce projet n'est impliqué dans celui-ci.

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
 2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
 3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.
 4. Ce Comité est conforme aux normes américaines. (FWA #00005894)
-

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer, Pre Morin, mes salutations distinguées.



Annabelle Cumyn, MDCM, MHPE
Présidente du comité d'éthique de la recherche chez l'humain

Sherbrooke, le 19 novembre 2015

Pre Melanie Morin
École de réadaptation

Objet : Approbation "en plénière" d'une demande de modification - FCRC/RC3 - 5116 par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS

Projet #2015-894, 14-169 - 14-169

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodysfonction : une étude pilote à triple insu.

Bonjour Pre Morin,

Suite à la réception de votre demande de modification, le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé au cours de sa réunion plénière du 17 novembre 2015, les documents suivants :

- *Protocole (Protocole VP tDCS_Annie_Morin_Version4_02 novembre 2015.docx)*
- *FC français français v. 2 novembre 2015*

Il est à noter qu'aucun membre du comité d'éthique participant à l'évaluation et à l'approbation de ce projet n'est impliqué dans celui-ci.

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.
4. Ce Comité est conforme aux normes américaines. (FWA #00005894)

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer, Pre Morin, mes salutations distinguées.



Me Denise Lauzière
Vice-présidente du CÉR du CHUS



Sherbrooke, le 9 novembre 2016

Pre Melanie Morin
École de réadaptation

Objet : Approbation via révision accélérée d'une demande de renouvellement annuel - FCRC/RC9 - 9530 par le Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Projet #2015-894, 14-169 - 14-169

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : une étude pilote à triple insu.

Bonjour Pre Morin,

La présente est pour vous informer que nous avons reçu le formulaire de demande de renouvellement annuel pour le projet mentionné ci-haut.

Une nouvelle approbation a été émise par le Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie - CHUS via révision accélérée le **9 novembre 2016** et sera valide jusqu'au **9 novembre 2017**.

Il est à noter qu'aucun membre du comité d'éthique participant à l'évaluation et à l'approbation de ce projet n'est impliqué dans celui-ci.

En ce qui concerne l'essai clinique visé, à titre de représentant du Comité d'éthique de la recherche, je certifie que:

1. La composition de ce comité d'éthique satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
2. Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités de manière conforme aux bonnes pratiques cliniques, et
3. Ce comité d'éthique a examiné et approuvé le formulaire de consentement et le protocole d'essai clinique qui sera mené par le chercheur susmentionné, au lieu d'essai indiqué. L'approbation et les opinions du présent comité ont été consignées par écrit.
4. Ce Comité est conforme aux normes américaines. (FWA #00005894 et IRB00003849)

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer, Pre Morin, mes salutations distinguées.



Annabelle Cumyn, MDCM, MHPE
Présidente du Comité d'éthique de la recherche du
CIUSSS de l'Estrie - CHUS

ANNEXE C

Formulaire de consentement.

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT A LA RECHERCHE

| | |
|--------------------------------------|---|
| Titre du projet : | Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : une étude pilote à triple insu. |
| Numéro du projet : | 14-169 |
| Organismes subventionnaires : | Programme d'aide financière interne (PAFI) |
| Chercheurs principaux : | Pre Mélanie Morin, pht, Ph.D., professeure agrégée à l'École de réadaptation Pr Guillaume Léonard, pht, Ph.D., professeur agrégé à l'École de réadaptation Annie Morin, M.Sc. (Étudiante au doctorat) |
| Collaborateurs : | Dr Yves-André Bureau, Obstétricien-Gynécologue Dre Isabelle Girard, Obstétricienne-gynécologue Dr Guy Waddell, Obstétricien-Gynécologue Véronique Gougeon, M.Sc. (Étudiante au doctorat) |

COORDONNÉES DE L'ÉQUIPE DE RECHERCHE

Si vous avez des questions concernant la présente étude, vous pouvez contacter :

Mme Marie-Soleil Carroll,
coordonnatrice de recherche

Tél. : 819-346-1110, poste ~~10100~~

Mme Annie Morin,
étudiante collaborant à cette étude

Tél. : 819-346-1110, poste ~~10110~~

Mme Mélanie Morin,
chercheuse responsable du projet.

Tél. : 819-346-1110, poste ~~10010~~

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche portant sur la vestibulodynie provoquée (douleur vive au toucher du vestibule, situé à l'entrée du vagin, ou lors de tentative de pénétration vaginale). Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les

renseignements qui suivent. Si vous acceptez de participer au projet de recherche, vous devrez signer le consentement à la fin du présent document et nous vous en remettrons une copie pour vos dossiers.

Ce formulaire d'information et de consentement vous explique le but de ce projet de recherche, les procédures, les avantages, les risques et inconvénients, de même que les personnes avec qui communiquer au besoin. Il peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions nécessaires au chercheur responsable du projet ou aux autres personnes affectées au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE

Nous vous invitons à participer à un projet de recherche qui s'adresse à des femmes âgées entre 17 et 45 ans qui souffrent de douleurs répétitives lors des relations sexuelles, appelées dyspareunie. La dyspareunie affecte jusqu'à 21% des femmes, mais demeure un problème plutôt méconnu dans la population. Plus précisément, ce projet s'intéresse à la cause la plus fréquente de dyspareunie pré-ménopause : la vestibulodynie provoquée, soit une douleur vive au toucher à l'entrée du vagin (vestibule) ou lors d'une tentative de pénétration vaginale. La vestibulodynie peut causer des douleurs de type brûlure ou coupure lors des relations sexuelles ou lorsqu'une pression est appliquée sur cette région (tampon, bicyclette, examens gynécologiques, etc.).

Il a été suggéré qu'une dysfonction des mécanismes de modulation de la douleur (mécanismes de freinage de la douleur que les personnes possèdent naturellement) jouerait un rôle dans la vestibulodynie provoquée. Par contre, les données actuelles ne permettent pas de déterminer la cause exacte de cette pathologie.

Au cours des dernières années, des chercheurs ont proposé des techniques de stimulation du cerveau comme avenue de traitement intéressante pour les individus souffrant de douleur chronique. Plusieurs recherches ont en effet montré que ces techniques réduisaient la douleur des patients souffrant de douleurs tenaces réfractaires aux traitements conventionnels. Parmi les différentes techniques de stimulation du cerveau, la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) est particulièrement intéressante, dû à sa facilité d'application et son caractère non-invasif. Un traitement de tDCS pourrait avoir comme effet de diminuer la perception de la douleur provoquée lors des relations sexuelles chez les patientes atteintes de vestibulodynie provoquée.

Notre objectif est donc d'évaluer l'efficacité d'un traitement de tDCS réelle chez des femmes atteintes de vestibulodynie provoquée comparativement à un traitement de tDCS simulée (placebo). Nous observerons l'impact général de cette intervention sur votre fonctionnement sexuel, ainsi que sur votre douleur.

DÉROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Cette étude comportera 40 participantes souffrant de douleurs lors des relations sexuelles. Votre participation consistera en treize rencontres étalées sur une période d'environ 5 mois au centre de recherche du CHUS.

Vous serez invitée à participer à trois évaluations (pré-traitement, post-traitement et trois mois post-traitement), de même qu'à un traitement expérimental de stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS), qui se déroulera sur 10 jours distincts. La première évaluation (pré-traitement) sera d'une durée approximative de deux heures, les deux autres évaluations (post-traitement et trois mois post-traitement) seront d'une durée approximative d'une heure et chaque visite pour le traitement de tDCS sera d'une durée approximative de trente minutes.

Avant même de débiter votre participation à l'étude, afin de confirmer que vos douleurs lors des relations sexuelles sont liées à un diagnostic de vestibulodynie provoquée, nous vous demanderons de passer un examen gynécologique complet effectué par des gynécologues associés à notre projet de recherche.

Au cours de chacune des évaluations, vous serez soumise à différents tests, comprenant des tests de douleur (stimulation thermique, immersion de l'avant-bras dans l'eau, mesures du système nerveux autonome, mesures des seuils de douleurs et de tolérance vulvaire) ainsi qu'à divers questionnaires.

Il est à noter que pour le présent projet de recherche, vous devrez cesser tous les autres traitements utilisés pour les douleurs vaginales, et ce jusqu'à 3 mois après la fin des traitements.

Description des différents tests et questionnaires

- *Test de stimulation thermique*

Ce test se fait avec une thermode (plaque chauffante) qui produit des stimulations *non douloureuses* et *douloureuses* sur l'avant-bras. Ces températures ne peuvent en aucun cas vous brûler la peau. Pendant ce test, vous évalueriez l'intensité de votre douleur. La douleur est évaluée à l'aide d'échelle visuelle, 0 représentant aucune douleur et 100 représentant la douleur maximale que vous pouvez tolérer. Vous pourrez en tout temps retirer la thermode si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

- *Test de l'immersion du bras dans l'eau froide*

Ce test consiste en l'immersion de l'avant-bras dans l'eau circulante à 10 °C, afin de créer une condition douloureuse. L'immersion dure deux minutes. Pendant ce test, vous évalueriez votre perception de la douleur sur une échelle de 0 à 100 (aspect désagréable et intensité). Vous êtes libre de retirer votre bras de l'eau en tout temps si vous jugez la stimulation trop douloureuse.

- *Mesures du système nerveux autonome (SNA)*

Au cours de chacune des sessions expérimentales, des mesures du système nerveux autonome seront prises, telles que la tension artérielle (TA), le pouls ainsi que la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV). Ces mesures seront prises en continu tout au long de la rencontre.

- *Mesures des seuils de douleurs et de tolérance vulvaire*

L'algomètre consiste en un appareil d'une dizaine de centimètres possédant un embout de métal à l'extrémité. L'appareil est relié à un ordinateur permettant d'appliquer une pression localisée au niveau du vestibule. Nous allons donc exercer une pression croissante à trois points différents de votre vestibule (entrée vaginale) et jusqu'à ce que

vous rapportiez un début de douleur et une douleur maximale. Vous devrez évaluer votre douleur à l'aide d'une échelle visuelle analogue reliée à un ordinateur allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur). Cette procédure ne prendra que quelques minutes. Ces mesures seront prises par une physiothérapeute spécialisée en rééducation périnéale travaillant au sein de notre laboratoire.

- *Questionnaires*

Lors de la première évaluation, nous vous poserons des questions de type sociodémographique (sexe, âge, état civil, revenu, etc.), des questions en lien avec votre état de santé en général, votre cycle menstruel, votre mode de contraception, vos douleurs vulvo-vaginales. Vos réponses nous permettront d'obtenir un portrait global de votre histoire gynécologique et de votre douleur.

À chacune des évaluations, nous vous demanderons de compléter les questionnaires suivants :

- Un questionnaire concernant la douleur vulvo-vaginal;
- Un questionnaire évaluant le fonctionnement sexuel global;
- Un questionnaire évaluant la satisfaction sexuelle globale;
- Un questionnaire évaluant le niveau de détresse sexuelle;
- Un questionnaire évaluant la dramatisation face à la douleur;
- Un questionnaire mesurant l'anxiété;
- Un questionnaire mesurant l'état dépressif;
- Un questionnaire mesurant le niveau d'évitement;
- Un questionnaire évaluant la pensée reliée à la pénétration.

Il vous faudra environ 30 minutes pour compléter ces questionnaires.

En plus de ces questionnaires, lors de l'évaluation post-traitement et de l'évaluation 3 mois post-traitement, nous vous demanderons de compléter un questionnaire supplémentaire, évaluant votre niveau de satisfaction et les changements perçus suite au traitement reçu. Ce questionnaire vous prendra cinq minutes à compléter.

Les renseignements que vous fournirez serviront à la recherche seulement et demeureront strictement confidentiels. Certaines des questions sont personnelles et vous pourriez décider de ne pas y répondre.

Description du traitement de stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS)

La tDCS est un appareil qui permet de stimuler les neurones du cerveau au moyen d'un faible courant électrique. Pour ce faire, nous appliquerons deux électrodes au niveau de votre cuir chevelu. Vous n'aurez pas besoin de raser vos cheveux pour recevoir ce traitement. Une première électrode sera appliquée entre le dessus de votre tête et votre oreille, et une seconde électrode sera appliquée au niveau de votre front, un peu vers la gauche.

Vous serez assignée au hasard (comme à pile ou face) et aurez 1 chance sur 2 d'être assigné à l'un des groupes suivants. Ni le personnel de l'étude ni vous ne pourrez choisir le groupe auquel vous appartierez :

Groupe 1 : traitement de stimulation transcrânienne par courant direct réelle (Traitement expérimental)

Groupe 2 : traitement de stimulation transcrânienne par courant direct simulée (Traitement placebo)

Cette étude est dite à triple insu; c'est-à-dire que ni vous ni certains membres de l'équipe de recherche ne saurez à quel groupe vous appartenez. Si le personnel de l'étude juge qu'il est médicalement nécessaire de connaître le traitement que vous recevez, l'insu sera levé.

Que vous soyez affecté à l'un ou l'autre de ces groupes, nous vous demanderons de vous déplacer quotidiennement au centre de recherche pendant dix jours (5 jours consécutifs de traitement, suivis d'une pause de 2 jours et suivis de 5 jours consécutifs de traitement). Chaque séance de traitement sera administrée par Annie Morin, étudiante au doctorat, formée par une personne expérimenté en tDCS.

Lors du traitement avec la tDCS réelle, l'intensité du courant électrique sera fixée à 2 mA pour l'ensemble de la durée du traitement, alors que dans le cas de la tDCS simulée, l'intensité sera aussi fixée à 2 mA, mais que pour les 30 premières secondes du traitement, après quoi, la stimulation cessera automatiquement. Puisqu'une petite sensation de picotement est parfois ressentie au début du traitement, il vous sera impossible d'identifier le groupe de traitement auquel vous aurez été soumise.

Nous vous remettrons deux journaux de bord, dans lesquels vous devrez inscrire la fréquence de vos activités sexuelles, les symptômes ressentis lors de celles-ci, ainsi que les effets indésirables ressentis suite aux séances de traitement de tDCS.

COLLABORATION DU SUJET DE RECHERCHE

Afin de bien évaluer votre douleur lors des tests, nous vous demandons de ne pas avoir pris de médication antidouleur comme de l'acétaminophène (Tyléno[®]) ou de l'ibuprofène (Advil[®], Motrin[®]) au moins 24 heures avant les rencontres. Nous vous demandons également de ne pas prendre de caféine ou de nicotine/tabac 4 heures avant les évaluations. Si vous avez pris des médicaments contre la douleur, de la caféine ou encore de la nicotine, vous devrez nous en avertir immédiatement. De plus, afin de bien mesurer les seuils de douleur vulvaire, nous vous demandons de ne pas avoir de relation ou tentative de relation sexuelle dans les 24h précédant les évaluations.

Vous devrez également vous conformer à ce qui suit :

- Répondre de manière la plus juste possible à toutes les questions concernant vos antécédents médicaux, respecter toutes les règles et procédures établies par le personnel de l'étude, de même que les rendez-vous fixés;
- Dire exactement ce que vous pensez ou ce que vous ressentez lorsque vous remplissez les questionnaires et les échelles.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Les principaux inconvénients découleront du temps requis pour répondre aux nombreux questionnaires, remplir les deux journaux de bord et vous déplacer à plusieurs reprises au centre de recherche du CHUS (13 déplacements).

D'autre part, des risques potentiels telle que l'atteinte à l'intimité, pourraient être associés à cette étude. Par contre, des mesures ont été prises pour éviter ces risques. Le fait de répondre au questionnaire pourrait vous rendre inconfortable et susciter des émotions négatives. Nous vous redirigerons vers un professionnel de la santé au besoin. Il est à noter que l'évaluation se déroulera dans un local fermé. Vous serez adéquatement drapées lors de la prise de mesures. Si vous êtes accompagnées par une personne de votre choix, elle pourra assister à l'évaluation, si tel est votre désir. La physiothérapeute sera adéquatement gantée lors de la prise de mesure, puis dégantée selon les techniques en vigueur. Avant chaque utilisation, les appareils utilisés seront nettoyés et désinfectés selon les mesures d'hygiène en vigueur au CHUS. De plus, l'algomètre sera recouvert par un doigt de gant lors de l'évaluation. Aussi, la literie sera changée entre chaque sujet.

Vous pourriez rapporter de la douleur lors de l'évaluation de la douleur vulvaire (algomètre). Il est entendu que vous pourrez interrompre l'examen à tout moment ou ralentir le rythme de l'évaluation dans le cas où un inconfort serait ressenti.

Les tests de stimulation thermique et d'immersion peuvent s'avérer désagréables, causer de la douleur et entraîner un rougissement de la peau pendant les minutes qui suivent les stimulations. Ces procédures n'entraînent pas de dommages permanents ou de brûlures. Chez certaines personnes, la peau peut demeurer sensible jusqu'à quelques heures après la fin des stimulations. En tout temps, vous pourrez demander à la personne qui effectue les tests de cesser l'expérimentation.

Lors des séances de traitement de tDCS, vous pourriez ressentir des démangeaisons, des picotements, de l'inconfort ou une sensation de brûlure au niveau du cuir chevelu, où les électrodes ont été positionnés. Il est également possible que vous ayiez des maux de tête dans les heures suivant le traitement. Encore une fois, si vous ressentez un inconfort pendant le traitement de tDCS, vous pourrez demander à la personne qui administre la stimulation transcrânienne par courant direct d'arrêter le traitement.

AVANTAGES

Il se peut que vous retiriez un bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche, mais nous ne pouvons pas le garantir.

Par ailleurs, les informations découlant de ce projet de recherche pourraient contribuer à l'avancement des connaissances dans le domaine de la vestibulodynie provoquée.

ALTERNATIVE À LA PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Vous n'êtes pas obligée de participer à ce projet de recherche pour être traitée pour vos douleurs chroniques gynécologiques. D'autres traitements pourraient vous être offerts par votre gynécologue ou d'autres professionnels de la santé. Vous pourriez aussi décider de ne recevoir aucun traitement pour le moment.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉ DE RETRAIT DE L'ÉTUDE

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un de ses assistants.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur vos relations avec le chercheur responsable du projet et les autres intervenants.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement de l'étude qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai.

Si vous vous retirez de l'étude ou en êtes retirée, l'information médicale déjà obtenue dans le cadre de l'étude sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer la sécurité des patients et rencontrer les exigences réglementaires.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de l'étude seront recueillis.

Tous ces renseignements recueillis au cours du projet demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de ces renseignements, vous ne serez identifiée que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable du projet de manière sécuritaire.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement.

Les données pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourra être consulté par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS ou par l'établissement, par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet, seront conservés pendant une période de 10 ans après la fin du projet dans un répertoire sécurisé maintenu par le chercheur.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous pourriez n'avoir accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

COMPENSATION

Vous recevrez un montant de 20,00\$ par évaluation (maximum de 60,00\$), en compensation des frais encourus et des contraintes subies pendant votre participation à ce projet de recherche.

DROITS DU SUJET ET INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part. En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou l'établissement où se déroule ce projet de recherche de leurs responsabilités civile et professionnelle.

FINANCEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Le chercheur a reçu des fonds du centre des neurosciences de Sherbrooke. Les fonds reçus couvrent les frais reliés à ce projet de recherche.

PERSONNES-RESSOURCES

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous croyez que vous éprouvez un problème de santé relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec Mme Marie-Soleil Carroll, coordonnatrice de recherche, au 819-346-1110, poste 10400, Mme Annie Morin, étudiante collaborant au projet, au 819-346-1110, poste 10000 ou la chercheuse responsable du projet, Pre Mélanie Morin au 819- 346-1110, poste 10040.

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec la Commissaire locale aux plaintes et à la qualité des services du CHUS au 819-346-1110, poste 11020.

SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES

Le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, nous nous engageons à lui soumettre pour approbation toute révision et toute modification apportée au protocole de recherche ou au formulaire d'information et de consentement.

Si vous désirez rejoindre l'un des membres de ce comité vous pouvez communiquer avec le Service de soutien à l'éthique de la recherche du CHUS au 819-346-1110, poste 12000.

CONSENTEMENT

Je déclare avoir lu le présent formulaire d'information et de consentement, particulièrement quant à la nature de ma participation au projet de recherche et l'étendue des risques qui en découlent. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens librement et volontairement à participer à ce projet.

J'accepte que l'on informe mon médecin traitant de ma participation à cette étude.

☐ **OUI** ☐ **NON**

J'accepte que l'on me recontacte ultérieurement pour solliciter ma participation à d'autres études approuvées par un comité d'éthique.

☐ **OUI** ☐ **NON**

| | | |
|---|------------------------------|------|
| Nom de la participante (lettres moulées) | Signature de la participante | Date |
|---|------------------------------|------|

| | | |
|--|---|------|
| Nom du titulaire de l'autorité parentale (lettres moulées) | Signature du titulaire de l'autorité parentale | Date |
|--|---|------|

| | | |
|--|---|------|
| Nom de la personne qui obtient le consentement (lettres moulées) | Signature de la personne qui obtient le consentement | Date |
|--|---|------|

ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que j'ai répondu aux questions que le sujet de recherche avait à cet égard et que j'ai clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre copie signée au sujet de recherche.

| | | |
|---------------------------------------|------------------------|------|
| Nom du chercheur (lettres moulées) | Signature du chercheur | Date |
|---------------------------------------|------------------------|------|

Efficacité de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) chez les femmes atteintes de vestibulodynie provoquée : une étude pilote à triple insu.

CALENDRIER DES VISITES

| # Visites | Sélection | Visite pré-traitement | Traitement | | | | Visite post- traitement | Visite de suivi post 3 mois |
|---|-----------|--------------------------|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------------------|--------------------------------|
| Jour de traitement | -28 à -1 | Jour 1 | Jours 3-7 | Jours 8-9 | Jours 10-14 | Jours 15-28 | Jour 28 | |
| Tests/interventions | | | | | | | | |
| Durée des visites (en heures) | ½ | 2 | 5 x ½ | 0 | 5 x ½ | 0 | 1 | 1 |
| Consentement | | X | | | | | | |
| Examen gynécologique | X | | | | | | | |
| Seuils de douleurs et de tolérance vulvaire | | X | | | | | X | X |
| Stimulation thermique (thermode) | | X | | | | | X | X |
| Immersion 10°C | | X | | | | | X | X |
| Mesures du SNA | | X | | | | | X | X |
| Évaluation de la douleur | | X | | | | | X | X |
| Traitement de tDCS | | | X | | X | | | |
| Journal de bord | | | X | X | X | X | | |
| Questionnaires | | X | | | | | X | X |